

Aus dem Pathologischen Institut
der Justus Liebig-Universität Gießen
Lehrstuhl I
(Direktor: Professor Dr. J. Kracht)

**HÄMATOLOGISCHE UND HISTOMETRISCHE
KNOCHENMARKSUNTERSUCHUNGEN AN RATTEN
NACH BEHANDLUNG MIT MYELOTOXISCHEN UND
HÄMATOPOESE-STIMULIERENDEN SUBSTANZEN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Jürgen Werner Hunold
aus Erfurt

Gießen 1973

Aus dem Pathologischen Institut
der Justus Liebig-Universität Gießen
Lehrstuhl I
(Direktor: Professor Dr. J. Kracht)

**HÄMATOLOGISCHE UND HISTOMETRISCHE
KNOCHENMARKSUNTERSUCHUNGEN AN RATTEN
NACH BEHANDLUNG MIT MYELOTOXISCHEN UND
HÄMATOPOESE-STIMULIERENDEN SUBSTANZEN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Jürgen Werner Hunold
aus Erfurt

Gießen 1973



Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. K. Noeske
1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Loeffler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Hachmeister

DISPOSITION

Seite

A. Einleitung	1
B. Material und Methoden	44
I. Versuchsansatz	4
II. Versuchstiere, Gruppenbildung und tierexperimentelle Arbeiten	5
III. Hämatologische Untersuchungstechniken	6
IV. Histologische Präparation	7
V. Histometrische Untersuchungstechniken des Knochenmarkes	8
VI. Statistische Methoden	9
C. Befunde	10
I. Befunde von Kontrolltieren	10
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	10
b) Histometrische Befunde	11
II. Befunde bei Oxymetholonbehandlung	12
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	12
b) Histometrische Befunde	14
III. Befunde bei Benzolbehandlung	16
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	16
b) Histometrische Befunde	18
IV. Befunde bei simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung	21
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	21
b) Histometrische Befunde	23
D. Vergleichende Auswertung der Befunde	26
I. Vergleich zwischen den Befunden der Kontrolltiere und der mit Oxymetholon behandelten Ratten	26
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	26
b) Histometrische Befunde	27
II. Vergleich zwischen den Befunden der Kontrolltiere und der mit Benzol behandelten Ratten	30
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	30
b) Histometrische Befunde	32
III. Vergleich zwischen den Befunden der Kontrolltiere und der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Ratten	37
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	37
b) Histometrische Befunde	39

IV. Vergleich zwischen den Befunden der mit Benzol behandelten Ratten und der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Ratten	43
a) Hämatologische Befunde und Gewicht	43
b) Histometrische Befunde	46
E. Diskussion	52
I. Die hämato- und myelotoxischen Effekte des Benzols, ihre histomorphologischen Auswirkungen und die zugrundeliegenden pathogenetischen Zusammenhänge	52
a) Wirkungsmechanismen des Benzols im Intermediärstoffwechsel unter be- sonderer Berücksichtigung der hämatopoetischen Knochenmarkszellen	52
b) Histologische und histometrisch quantifizierte Veränderungen am hämatopoetischen Organ	57
II. Die hämatopoetischen Effekte von Testosteron und seinen Derivaten, ihre histomorphologischen Aus- wirkungen und die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen	66
a) Wirkungsmechanismen von Testosteron und seinen Derivaten im Intermediär- stoffwechsel unter besonderer Berück- sichtigung der hämatopoetischen Effekte	66
b) Besprechung der histologischen und histometrischen Befunde am hämato- poetischen Knochenmark	70
III. Morphologische Auswirkungen der gleich- zeitigen Anwendung von Benzol und Oxy- metholon, einem anabolen Steroid, am hämatopoetischen Knochenmark und ihre biochemischen Grundlagen	75
F. Zusammenfassung	83
G. Literatur	87
<u>Anhang</u>	
A. Tabellen	
B. Graphische Darstellungen	
C. Danksagungen	
D. Lebenslauf	

A) Einleitung

Die Morphologie der Knochenmarksschäden, der reduzierten, mangelhaften oder völlig darniederliegenden blutzellbildenden Knochenmarksfunktion, sowie der Besserung solcher Störungen durch therapeutische Maßnahmen sind bisher überwiegend aus der Sicht des hämatologisch ausgerichteten Zytologen betrachtet und bearbeitet worden. An einem tierexperimentellen Modell sollten daher histologische, histometrisch objektivierte Befunde bei einer derartigen mit Benzol induzierten Knochenmarksschädigung mit den feingeweblichen Befunden bei Hämatopoese-stimulierender Behandlung verglichen werden. Verwendet wurde das anabole Testosteronderivat Oxymetholon.*

Seit Beginn dieses Jahrhunderts (SANTESSON 1897) liegen zahlreiche klinische Berichte bezüglich der Auswirkungen der akuten und chronischen Benzolintoxikation auf Blutbild und Knochenmark des Menschen vor. Sie sind sehr vielfältig, uneinheitlich und zum Teil auch widersprüchlich, was vielfach auf individuelle Disposition, Expositionsdauer und Geschlecht zurückgeführt wird (BROWNING 1965; MCLEAN 1960; ROHR 1960; LUDWIG et al. 1962; MERKER 1962; MOESCHLIN 1964; SCOTT et al. 1959). Als Krankheitsbilder, hervorgerufen durch Benzol, werden erwähnt: aplastische Anämie (MCLEAN 1960; ROHR 1960; DE GOWIN 1963; SCOTT et al. 1959; DEICHMANN et al. 1969; DAIBER et al. 1970;), Leukopenien (SAITA et al. 1962; TARCEFF et al. 1963), Reticulose (TARCEFF et al. 1963; LUDWIG et al. 1962), Erythromyeloze (BROWNING 1965; TARCEFF et al. 1963; ROHR 1960), Erythroleukämie DI GUGLIELMO (BROWNING 1965; KÄHLER et al. 1961; KOHLI et al. 1967) und Panmyelopathie (LUDWIG et al. 1962; MIESCHER et al. 1961).

* (17 α - Methyl - 17 β - hydroxy - 3 - androstanon)

Die erste tierexperimentelle Arbeit zur Frage der myelotoxischen Benzolwirkung wurde 1911 von SELLING vorgelegt. Er betonte vor allem den leukotoxischen Effekt von Benzol. LIGNAC beschrieb 1933 verschiedene Mäuseleukämieformen, ausgelöst durch chronische Benzolintoxikation. Nach Angabe von VIGLIANI (1964) gehen 12 - 15 % der Benzolhämopathien in Leukosen über, wobei gehäuft das Bild der chronisch-myeloischen Leukämie auftritt (TARCEFF et al. 1963; KÄHLER et al. 1961; LUDWIG et al. 1962; BROWNING 1965).

Die Einführung von Androgenen in die Therapie von Blutbildungsstörungen beruht u.a. auf den Beobachtungen von DEL ZOPPO (1937), der beim Kaninchen die erythropoetische Wirkung von Hodenextrakten beschrieb; von VOLLMER et al. (1941) und STEINGLASS et al. (1941), die an hypophysektomierten und kastrierten Ratten den stimulierenden Einfluß von Testosteron auf die Erythropoese nachwiesen. KENNEDY et al. stellte diesen Effekt 1957 an Frauen fest, die an Mammacarcinom erkrankt waren und mit Androgenen behandelt worden waren. DIAMOND et al. (1960) berichteten von Heilungserfolgen mit Testosterionderivaten bei aplastischer Anämie im Kindesalter. Andere Autoren konnten ebenfalls den therapeutischen Effekt von Testosteron und seinen Abkömmlingen bei diesem Krankheitsbild feststellen (POCHELDY 1969; BELLANTI et al. 1961; HUGULEY 1962; DESPOSITO et al. 1964; KILLINGER 1970; GARDNER et al. 1961; SANCHEZ-MEDAL et al. 1969; SILINK et al. 1968; ALLEN et al. 1968). In diesen Berichten wurden u.a. nicht wenige Patienten aufgeführt, bei denen Benzol als ätiologischer Faktor für die Knochenmark-Schädigung nachgewiesen werden konnte.

Einigen Untersuchern fiel in diesem Zusammenhang bei der vergleichenden Betrachtung der Behandlung mit verschiedenen Testosterionabkömmlingen der stärkere erythropoesestimulierende Effekt von Oxymetholon auf (SANCHEZ-MEDAL et al. 1969;

POCHELDY 1969; ALLEN et al. 1968; SILINK et al. 1968), der im wesentlichen auf der direkten Wirkung auf die hämopoetische Stammzelle beruht, im Sinne einer Steigerung der Mitoseaktivität, einer beschleunigten Differenzierung zu den nachfolgenden Tochtergenerationen (REISSNER 1966; KUBANEK et al. 1969; FRIED et al. 1964; GORDON et al. 1966; JEPSON et al. 1967; SHIRAKURA et al. 1967; MOLINARI 1970), oder im Sinne einer Synthese- und/oder Aktivitätssteigerung von Erythropoetin (GARDNER et al. 1966; REMMELE 1963; MALGOR et al. 1970; NAETS et al. 1966; GORDON et al. 1968; ASCHKENASY 1971; FRIED et al. 1964 und 1965; GURNEY et al. 1965; MIRAND et al. 1965).

Moderne histologische Bearbeitungsmöglichkeiten (BOELLARD et al. 1959; BURKHARDT 1966 I und II) des unentkalkten und damit nicht geschrumpften Knochenmarks erlauben - wie in dieser Arbeit dargestellt - eine genaue Zelldifferenzierung und eine exakte histometrische Auswertung des gewählten Modells (HAUG 1955; WEIBEL 1963; BLASCHKE 1967) durchzuführen.

B. Material und Methoden

I. Versuchsansatz

Bei den hier dargestellten Experimenten sollte geprüft werden, wie das synthetische Testosteronderivat Oxymetholon auf die histologische Knochenmarkstruktur, insbesondere unter myelotoxischen Versuchsbedingungen wirkt. Das Versuchsmodell bildeten Ratten, die parenterale Benzolapplikationen erhielten.

Benzol gilt als eine stark myelotoxisch wirkende Substanz für Mensch und Tier (L. SELLING, 1916; T. FERGUSON et al., 1933; J.S. LATTA and L.T. DAVIES, 1941; B. STEINBERG, 1949; S. KOIKE et al., 1959; S. MOESCHLIN, 1964; U. ITO, 1965; E. BROWNING, 1965; B. SPECK et al., 1966; T. MATSUSHITA, 1966). Dieses tierexperimentelle Modell erschien daher gut geeignet, insbesondere die in der histologischen Knochenmarkstruktur eintretenden toxisch bedingten, und unter der Antidotwirkung von Oxymetholon, restitutiven Veränderungen mithilfe quantitativ-histometrischer Methodik über verschieden lange Versuchszeiten zu verfolgen.

Im einzelnen wurden mehrere Behandlungsgruppen gebildet: Kontroll-, Oxymetholon-, Benzol- und simultane Benzol-Oxymetholongruppe. Die einzelnen Tiergruppen in den verschiedenen Behandlungsgruppen wurden nach gleichen, verschieden langen Zeitintervallen getötet, um hämatologische, gewichtsmäßige und knochenmarkshistologische Parameter zu untersuchen.

II. Versuchstiere, Gruppenbildung und tierexperimentelle Arbeiten

Als Versuchstiere wurden 55 männliche Wistarratten eines hauseigenen Inzuchtstammes mit einem Körpergewicht zwischen 255 und 480 g verwendet. Die Ratten wurden unter gleichen Bedingungen gehalten. Sie waren in Plastikkkäfigen zu maximal 4 Tieren bei Zimmertemperatur (22 - 25°C) untergebracht und erhielten Trockenfutter (Fa. Hope-Farms) und Wasser nach Bedarf. Die Zuteilung der Tiere zu den einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte ohne Anwendung besonderer Auswahlkriterien. Sie ergibt sich aus Tabelle 1 und 2.

Aus diesen tabellarischen Übersichten der Versuchstiere wurden die Ratten fortgelassen, die vorzeitig verstarben oder während des Versuchs Wunden von mindestens 1 cm² Größe zeigten; letztere, weil

- a) eine genaue Dosierung der Versuchssubstanzen durch austretendes Wundsekret beeinträchtigt war,
- b) die hämatologischen und knochenmarkshistologischen Befunde von entzündlich-infektiösen Prozessen
- c) und von den Auswirkungen eines Flüssigkeitsverlustes im Sinne der Bluteindickung beeinflusst werden.

Die Benzoldosierung wurde in Anlehnung an die einschlägige Literatur (J.S. LATTA and L. DAVIES, 1941; S. KOIKE et al., 1959; U. ITO, 1965; T. MATSUSHITA, 1966; K. NOESKE und H. MARTENS, 1971) gewählt, um einen sicheren toxischen Effekt zu erreichen. Die subkutane Applikation wurde anderen Methoden vorgezogen, da sie eine möglichst genaue Dosierung der Substanz gewährleistet. Bei der Dosierung des Antidots Oxymetholon wurde sich nach den klinischen Berichten (L. SANCHEZ-MEDAL et al., 1964 und 1969; D.M. ALLEN et al.,

1968; S.J. SILINK and B.G. FIRKIN, 1968) gerichtet und für den Tierversuch das 10fache der dort für Menschen angegebenen Menge gewählt. Die Applikation wurde wie beim Benzol vorgenommen, um gleiche Ausgangsbedingungen, was besonders die Resorption betrifft, zu schaffen. Zudem erschien die Injektion zuverlässiger als die Beimischung zum Futter.

Die Injektion von NaCl-Lösung, Benzol und Oxymetholon wurde subkutan an Bauch- oder Rückenhaut vorgenommen, wobei in den Kombinationsgruppen für Benzol und Oxymetholon verschiedene Spritzen und Applikationsorte gewählt wurden, um eine unabhängige Einwirkung der kombiniert angewandten Versuchssubstanzen weitgehend zu ermöglichen. Wägungen, Injektionen und Tötung durch Dekapitieren wurden während eines kurzen Ätherrausches vorgenommen.

Das Blut zur Untersuchung der hämatologischen Parameter wurde sowohl zu Beginn und während des Versuchs als auch jeweils vor dem Dekapitieren aus der Schwanzvene entnommen. Nach Tötung und Ausbluten der Tiere wurde, neben anderen Organen, ein 1 cm langes subtrochanteres Stück des linken Femurschaftes sowie der erste und zweite Lendenwirbelkörper zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

III. Hämatologische Untersuchungstechniken

Die Untersuchung des Blutes hatte die Bestimmung von Erythrozyten-, Leukozytenzahl, Hb und HbE zum Ziel. Erythrozyten- bzw. Leukozytenzählung wurden nach vorheriger Verdünnung mit Hayemscher bzw. Türkscher Lösung in der Türkschen Kammer vorgenommen, die Hb-Bestimmung in g% mittels der Säurehämatin-Methode im GIM-Röhrchen nach SAHLI.

Aus den gefundenen Erythrozyten- und Hb-Werten wurde rechnerisch der HbE in Pikogramm ermittelt.

IV. Histologische Präparation

Nach teilweiser Entfernung der Kortikalis, Fixierung der markhaltigen Skeletteile 16-20 Stunden bei Zimmertemperatur in Schaffers Gemisch. Anschließend Entwässerung mittels absolutem Methanol innerhalb von 24 Stunden in zunehmenden Zeitintervallen in sechs verschiedenen Portionen. Einbettung der Gewebstückchen innerhalb 24 Stunden in sechs verschiedenen, aufeinanderfolgenden Reagenzröhrchen des Einbettungsgemisches in steigenden Zeitintervallen.

Das Einbettungsgemisch besteht pro Gewebstückchen aus 10 ml, mittels Aluminiumoxid, entstabilisiertem Methacrylsäuremethylester, 2,5 ml Plastoid N und 350 mg exsikkatorgetrocknetem Benzolperoxid. Danach Einleitung der Polymerisation in Glasröhrchen im Wasserbad von 50°C, 60 Minuten lang. Vollständige Härtung in den folgenden 20 Stunden, in Dunkelheit bei 34°C im Wasserbad (R. BURKHARDT 1 und 2, 1966).

Nach Abschluß der Härtung wurden von jedem Block zwischen 2 und 4 μ dicke Schnitte angefertigt. Hierzu verwendeten wir das Serienschnittmikrotom, Modell 1130 der Firma Jung, Heidelberg, mit Messerhalter und Spezialmikrotommessern (Widia-Klingen) vom Compurwerk, München. Von jedem Block wurden folgende Färbungen angefertigt: HE, Goldner, Giemsa, Giemsa nach BURKHARDT, Faserversilberung nach GOMÖRI und Eisennachweis mit der Turnbull-Blau-Reaktion.

V. Histometrische Untersuchungstechniken des Knochenmarks

Die mikroskopische Auswertung der gewonnenen Schnitte erfolgte deskriptiv und histometrisch. Die Histometrie wurde nach dem Trefferverfahren mit dem Leitz-Zählokular (Fa. Leitz, Wetzlar) durchgeführt (R. BLASCHKE, 1967). Pro Zählfeld stehen 20 Zählpunkte zur Verfügung, die durch den Schnittpunkt der mäanderförmigen Grundlinie mit schrägverlaufenden Sekanten gegeben sind (Abb. 1). Bei der Treffermethode wurden Strukturen gezählt, die unter den Schnittpunkten lagen. Der Prozentsatz der Treffer auf eine bestimmte Struktur ist bei hinreichend gleichförmig gemischtem Material identisch mit dem prozentualen Flächenanteil bzw. Volumenanteil dieser Struktur der Gesamtfläche bzw. Volumen. Formelmäßig ausgedrückt:

$$\text{Flächen-\%} = \text{Volumen-\%} = \frac{\text{Trefferzahl}}{\text{Zählpunktzahl}} \times 100$$

(R. BLASCHKE, 1967)

Ausgezählt wurden pro Tier und Knochenmarksareal (Femur- sowie Wirbelmark) je 5 Schnitte in der Färbung Gallaminblau-Giemsa nach BURKHARDT. Die Auszählung umfaßte pro Schnitt 3 Zählfelder, was pro Tier und Markareal 15 Zählfeldern mit insgesamt 300 Zählpunkten entspricht. Für die Histometrie verwendeten wir ein Leitz-Mikroskop, Modell Laborlux, mit 24facher Objektiv- und 12,5facher Okularvergrößerung. Wir erfaßten mit der Treffermethode 4 parenchymatöse und 4 nichtparenchymatöse Strukturelemente. Parenchym Erythropoese, Nichterythropoese, eosinophile Granulozyten und Megakaryozyten. Nichtparenchym: Fettzellen, Gefäße, Blutungen und Ödeme.

Im Hinblick auf das Wirbelmark ist zu betonen, daß nur der Markraum zwischen den Spugiosabälkchen ausgemessen wurde.

VI. Statistische Methoden

Die hämatologischen und histometrischen Werte - außer den Werten für Blutungen und Ödeme im Femur- und Wirbelmark -, der nach den obengenannten Kriterien ausgewählten Tiere, wurden einer over-all-Varianzanalyse, innerhalb und zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen unterworfen.

Beim paarweisen Mittelwertsvergleich wurde zum Prüfen auf Gleichheit der Varianzen der Barlett-Test (in der Fassung als Chiquadrat-Test) statt des üblichen F-Tests benutzt, da die kritischen Werte des F-Tests von zwei Freiheitsgraden abhängen.

Wenn beim Mittelwertsvergleich der Barlett-Test bei 5 %iger Irrtumswahrscheinlichkeit keine Ungleichheit der Varianzen ergab, wurde der übliche t-Test für paarige bzw. unpaarige Stichproben durchgeführt. Wenn dagegen der Barlett-Test eine Ungleichheit der Varianzen ergab, wurde statt des üblichen t-Tests der Aspin-Welch-Test durchgeführt (J. PFLANZAGL, 1966). Die ermittelten F- bzw. t-Werte wurden für 1- und 5 %ige Irrtumswahrscheinlichkeit auf Signifikanz geprüft.

C. Befunde

I. Befunde von Kontrolltieren

Die hämatologischen Befunde und das Gewicht wurden an 6 Kontrolltieren ermittelt. Die Einzelwerte (Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobingehalt, HbE und das Tiergewicht) wurden bei Versuchsbeginn und von je 3 Tieren nach 4 bzw. 8 Wochen im Zusammenhang mit der Tötung ermittelt. (Tabelle 1) Die histometrischen Befunde wurden bei den nach 4 Wochen getöteten Tieren erhoben. (Tabelle 2)

a) Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Nach einem Mittelwert von $8,93 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,57$ bei Versuchsbeginn, Abfall des Mittelwertes auf $8,61 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,48$ nach 4 Wochen, anschließend Anstieg auf $9,66 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,48$ nach 8 Wochen. (Tabelle 3; Abb. 2)

2. Leukozyten

Bei Versuchsbeginn Einzelwerte zwischen $8420/\text{mm}^3$ und $14\,999/\text{mm}^3$ (Mittelwert: $11\,394/\text{mm}^3 \pm 2187$). Nach 4 Wochen betrug der Mittelwert $11\,980/\text{mm}^3 \pm 801$ und nach 8 Wochen $10\,409/\text{mm}^3 \pm 1043$. (Tabelle 4; Abb. 5)

3. Hämoglobingehalt

Die Mittelwerte steigen vom Versuchsbeginn von $13,88\% \pm 0,31$ über den 4-Wochenwert ($13,90\% \pm 0,10$) auf $14,26\% \pm 0,22$ nach 8 Wochen. (Tabelle 5; Abb. 8)

4. HbE

Mittelwert bei Versuchsbeginn $15,55\text{pg} \pm 0,93$, nach
4 Wochen $16,20\text{pg} \pm 0,85$ und $14,79\text{pg} \pm 0,95$ nach
8 Wochen. (Tabelle 6)

5. Gewicht

Mittelwert der unbehandelten Tiere: $398,16\text{g} \pm 57,20$,
nach 4 Wochen $335,00\text{g} \pm 22,00$ und $403,66\text{g} \pm 8,73$
nach 8 Wochen. (Tabelle 7; Abb. 11)

b) Histometrische Befunde

1. Erythropoese

Durchschnittlicher prozentualer Flächenanteil (pFA)
im Femurmark (FM) $12,00\% \pm 3,00$; im Wirbelmark (WM)
 $11,90\% \pm 1,83$. Keine statistisch signifikante Differenz.
(Tabelle 23, 37)

2. Nichterythropoetisches Parenchym

Unter diesem Begriff werden zusammengefaßt: Granulo-
zytopoetische Zellformen, sowie alle übrigen Zellelemente
(Plasmazellen, Histiozyten, Mastzellen und Retikulumzellen):
Mittlerer pFA von $56,57\% \pm 3,45$ im FM, $49,00\% \pm 2,16$ im WM.
Der Unterschied ist nicht signifikant. (Tabelle 23, 37;
Abb. 18)

3. Eosinophile Granulozyten

pFA im FM: $10,10\% \pm 1,06$, im WM: $10,03\% \pm 1,16$.
Die pFAe sind weitgehend gleich. (Tabelle 23, 37; Abb. 20)

4. Megakaryozyten

Zwischen pFA im FM: $4,00\% \pm 2,43$ und im WM: $4,43\% \pm 1,40$
kein statistisch signifikanter Unterschied.
(Tabelle 23, 37)

5. Fettzellen

Im WM mit $2,67\% \pm 1,46$ etwas geringerer pFA als im FM: $3,23\% \pm 1,50$. Nicht statistisch signifikant verschieden. (Tabelle 23, 37; Abb. 22)

6. Gefäße

Zwischen pFA vom FM: $14,00\% \pm 1,18$ und vom WM: $22,00\% \pm 2,72$ für $p < 0,05$ signifikanter Unterschied. (Tabelle 23, 37)

7. Blutungen und Ödeme

Treten in beiden Markarealen nicht auf.

8. Nichtparenchymatöse Strukturen

Zusammenfassung des pFA von Fettzellen, Gefäßen, Blutungen und Ödemen. Zwischen FM: $17,23\% \pm 2,66$ und WM: $24,67\% \pm 4,09$ keine statistisch signifikante Differenz, obwohl der höhere Gefäßanteil des WMes gegenüber dem FM signifikant ist. (Tabelle 23, 37; Abb. 14,16)

II. Befunde bei Oxymetholonbehandlung

Die hämatologischen Befunde und das Gewicht wurden an 17 Ratten ermittelt. Die Einzelwerte wurden bei Versuchsbeginn von 17 Tieren, nach 7, 14, 21 und 28 Tagen von je 3, nach 42 und 70 Tagen von je 2 Ratten und nach 56 Tagen von einem Tier ermittelt. (Tabelle 1) Die histometrischen Befunde ergaben sich bei der Untersuchung von jeweils 3 Tieren, die nach 7, 14, 21 und 28 Tagen getötet wurden. (Tabelle 2)

a) Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Mittelwert bei Versuchsbeginn $8,71 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,69$.

Nach 3 Wochen Behandlung $8,39 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,70$,
wonach ein stetiger Anstieg bis zum 70. Behandlung-
tag($10,03 \text{ Mill./mm}^3 \pm 1,38$) stattfindet.
(Tabelle 8; Abb. 2)

2. Leukozyten

Mit Ausnahme von Tier Nr. 8, 12 und 55 steigen die
Einzelwerte aller Tiere vom Versuchsbeginn zum 70.
Behandlungstag an. Im Verlauf zeigt sich bei den
Mittelwerten ein Minimum nach 2 Wochen ($9990/\text{mm}^3 \pm 1760$)
und ein Maximum nach 4 Wochen ($15130/\text{mm}^3 \pm 2840$). Bis
zur 10. Woche weitergehende Konstanz um $11\,500/\text{mm}^3$,
was über dem Mittelwert bei Versuchsbeginn ($10\,079/\text{mm}^3$
 ± 1559) liegt. (Tabelle 9; Abb. 5)

3. Hämoglobingehalt

In den ersten 4 Behandlungswochen konstantes Niveau
der Mittelwerte um $14,00\%$, mit einem Minimum
($13,57\% \pm 0,38$) nach 3 Wochen. Der Wert nach 10-wöchiger
Behandlung liegt mit $15,30\% \pm 0,4$ über dem vor Behand-
lungsbeginn ($13,89\% \pm 0,24$). (Tabelle 10; Abb. 8)

4. HbE

Entsprechend den Schwankungen von Erythrozytenzahl und
Hämoglobingehalt finden wir die höchsten Mittelwerte
der Hämoglobinbeladung des einzelnen Erythrozyten am
Ende der 2. ($16,27\text{pg} \pm 0,25$) und 3. ($16,20\text{pg} \pm 0,87$)
Behandlungswoche. Danach geringer Abfall auf $15,37\text{pg}$
 $\pm 1,68$ nach 10 Wochen. (Tabelle 11)

5. Gewicht

Weitgehend konstante Gewichte mit einem Mittelwert
der gesamten Behandlungsgruppe von $314,30\text{g} \pm 7,67$.
(Tabelle 12; Abb. 11)

b) Histometrische Befunde

1. Erythropoese

FM: Nach 1-wöchiger Behandlung ein pFA von 14,43% $\pm$ 1,96, der bis zum Ende der 3. Woche auf 11,10% $\pm$ 5,74 fällt und am 28. Behandlungstag auf 14,77% $\pm$ 1,57 ansteigt.

WM: Stetiger Anstieg des pFA von 10,33% $\pm$ 3,35 nach 1 Woche auf 14,80% $\pm$ 2,57 nach 4 Wochen. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FM und WM, obwohl die Werte nach 1 Woche deutlich different sind. (Tabelle 24-27, 38-41)

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: Geringer stetiger Anstieg des pFA nach 1-wöchiger Behandlung (54,77% $\pm$ 1,57) auf den pFA nach 4 Wochen (57,33% $\pm$ 2,35).

WM: Deutlicher Abfall vom Ende der 1. Woche (56,00% $\pm$ 1,4 zum Ende der 2. Woche (49,90% $\pm$ 3,54) und stetiger Anstieg auf 53,57% $\pm$ 3,00 am Ende der 4. Woche. Für $p < 0,01$ hochsignifikanter Unterschied zwischen FM und WM nach 2 (55,13% $\pm$ 2,89 zu 49,90% $\pm$ 3,54) und 4 Wochen (57,33% $\pm$ 2,35 zu 53,57% $\pm$ 3,00). (Tabelle 24-27, 38-41)

3. Eosinophile Granulozyten

FM: Vom Ende der 1. (7,90% $\pm$ 4,42) zum Ende der 4. Woche (4,33% $\pm$ 1,19) abfallende Tendenz der Mittelwerte.

WM: Für 1. (6,57% $\pm$ 2,68) und 4. Woche (6,47% $\pm$ 0,68) nahezu gleiche Werte, dagegen pFA nach 2- und 3-wöchiger Behandlung: 10,09% $\pm$ 2,00 bzw. 10,67% $\pm$ 6,33. Für $p < 0,05$ 10,09% signifikant größer als 6,47%. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen FM und WM nach der 2. Woche (7,43% $\pm$ 2,58 zu 10,09% $\pm$ 2,00), bzw. für $p < 0,01$ nach der 4. Woche (4,33% $\pm$ 1,19 zu 6,47% $\pm$ 0,68). (Tabelle 24-27; 38-41)

4. Megakaryozyten

FM: Gleichbleibender pFA während der gesamten Behandlungszeit mit einem Mittelwert der gesamten Behandlungsgruppe von $4,06\% \pm 0,33$.

WM: Leichter Abfall des pFA von $7,23\% \pm 2,73$ nach der 1. Woche auf $5,10\% \pm 0,85$ nach 4 Wochen.
(Tabelle 24-27; 38-41)

5. Fettzellen

FM: Anstieg des pFA vom Ende der 1. ($1,43\% \pm 1,21$) zum Ende der 2. Woche ($2,63\% \pm 1,16$) und kontinuierlicher Abfall auf den pFA nach 4 Wochen ($0,77\% \pm 0,50$).

WM: Es herrscht die gleiche Verlaufstendenz innerhalb der Behandlungsdauer wie im FM. Dabei hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen dem mittleren pFA nach 1. ($1,47\% \pm 1,08$) und 2. Woche ($5,00\% \pm 0,30$), nach 2. und 4. Woche ($0,67\% \pm 0,35$), nach 3. ($3,23\% \pm 0,68$) und 4. Woche, sowie für $p < 0,05$ zwischen 2. und 3. Woche. Der pFA im FM nach 2 Wochen ($2,63\% \pm 1,16$) ist signifikant kleiner ($p < 0,05$) als der im WM: $5,00\% \pm 0,30$. (Tabelle 24-27, 38-41; Abb. 22)

6. Gefäße

FM: Geringer Anstieg vom Ende der 1. ($17,10\% \pm 4,42$) zu dem der 4. Woche ($18,90\% \pm 1,83$), mit Abfall nach 3-wöchiger Behandlung ($14,57\% \pm 1,91$). Dieser pFA ist gegen den pFA nach der 2. Woche ($18,67\% \pm 0,65$) und den der 4. Woche signifikant erniedrigt ($p < 0,05$).

WM: Der pFA nach 1-wöchiger Behandlung ($18,77\% \pm 2,25$) fällt zu dem nach 3 Wochen ab ($15,43\% \pm 5,52$), wonach ein Anstieg auf $19,43\% \pm 1,50$ nach der 4. Woche eintritt.
(Tabelle 24-27, 38-41)

7. Blutungen und Ödeme

Treten in beiden Markarealen nicht auf.

8. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Nach einem Anstieg des pFA nach der 1. ($18,53\% \pm 0,2$) zum Ende der 2. Woche ($21,3\% \pm 0,70$) deutlicher Abfall nach 3-wöchiger Behandlung ($16,33\% \pm 2,70$), der von einem erneuten Anstieg auf den pFA nach der 4. Woche ($19,67\% \pm 2,28$) abgelöst wird.

Werte nach der 2. und 3. Woche für $p < 0,05$ signifikant different.

WM: Die Verlaufstendenz innerhalb der Behandlungsdauer entspricht derjenigen im FM, wobei die jeweils einander zugeordneten Werte der beiden Markareale im WM um etwa 1,5% größer sind als im FM. pFA nach 1 Woche $20,23\% \pm 1,37$, nach 4 Wochen $20,10\% \pm 1,85$.

In FM und WM wird nach 4 Wochen ein pFA wie nach der 1. Woche erreicht. (Tabelle 24-27; 38-41)

III. Befunde bei Benzolbehandlung

Die hämatologischen Befunde und das Gewicht wurden an 7 Ratten ermittelt. Die Einzelwerte wurden bei Versuchsbeginn von 7 Tieren, nach 4 Tagen von 4, nach 7 Tagen von 3, nach 11 Tagen von 3 und nach 14, 18 und 21 Tagen von jeweils 2 Ratten ermittelt. (Tabelle 1) Die histometrischen Befunde ergaben sich bei der Untersuchung der 3 Ratten, die nach 7 Tagen getötet wurden, sowie der jeweils 2 Ratten, die nach 14 bzw. 21 Tagen decapitiert wurden (Tabelle 2)

a) Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Mittelwert bei Versuchsbeginn $9,52 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,61$. In den ersten 4 Tagen stärkster Abfall des Mittelwertes auf $8,18 \text{ Mill./mm}^3 \pm 1,20$. Kontinuierlicher Abfall bis zum Mittelwert nach 11 Tagen ($6,50 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,69$).

Gleicher Mittelwert am 14. Tag ($5,73 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,33$), wonach am 21. Behandlungstag mit $5,44 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,42$ ein Minimum erreicht wird. Bei den Einzelwerten fällt auf, daß der Wert von Tier Nr. 67 zwischen 11. und 21. Tag stagniert, von Tier Nr. 66 vom 11. zum 18. Tag sogar geringfügig ansteigt.

Statistisch ist der Mittelwert nach 21-tägiger Behandlung für $p < 0,01$ hochsignifikant vom Mittelwert vor Behandlungsbeginn, und für $p < 0,05$ signifikant vom Mittelwert nach 4 Tagen, verschieden. (Tabelle 13; Abb. 3)

2. Leukozyten

Bei den Mittelwerten größter Abfall zwischen Wert vor Behandlungsbeginn ($19\ 827/\text{mm}^3 \pm 1349$) und Wert nach 4 Tagen Benzolbehandlung ($14682/\text{mm}^3 \pm 1056$). Im weiteren Verlauf stetiger Abfall der Werte bis zum 11. Tag ($2016/\text{mm}^3 \pm 319$), der ungefähr gleich dem Wert nach 14-tägiger Behandlung mit $2008/\text{mm}^3 \pm 245$ ist. Bis zum Mittelwert nach 21-tägiger Behandlung ($582/\text{mm}^3 \pm 3,50$) weiterer starker Abfall. Bei jedem Tier fällt von Messung zu Messung die Leukozytenzahl/ mm^3 .

Der Wert nach 3-wöchiger Behandlung ist für $p < 0,05$ signifikant vom Mittelwert vor Behandlungsbeginn, nach 4 und 7 Tagen ($343/\text{mm}^3 \pm 833$) verschieden. (Tabelle 14; Abb. 6)

3. Hämoglobingehalt

Der größte Mittelwertabfall tritt zwischen dem Wert vor Behandlungsbeginn ($14,12\% \pm 0,31$) und dem Wert nach 4 Tagen ($12,02\% \pm 1,52$) auf. Bis zum Mittelwert nach 14-tägiger Behandlung ($11,55\% \pm 0,22$) nur geringgradiger Wertabfall. Mittelwert nach 3 Wochen: $9,50\% \pm 0,70$. Mit Ausnahme von Tier Nr. 67, dessen Hb-Werte vom 4. zum 11. Tag steigen, fallen auch bei diesem Parameter die Einzelwerte von Messung zu Messung. (Tabelle 15; Abb. 9)

Der Mittelwert nach 3 Wochen Behandlung ist für $p < 0,05$ signifikant geringer als der Wert vor Behandlungsbeginn.

4. HbE

Deutlicher Anstieg der Mittelwerte, vor Beginn der Behandlung ($14,82\text{pg} \pm 0,87$) bis zum 7. Behandlungstag ($17,13\text{pg} \pm 1,62$). Bis zum 21. Tag ($17,50\text{pg} \pm 0,70$) der Behandlung nahezu Konstanz der Mittelwerte.

5. Gewicht

Rapider Abfall der Mittelwerte vom Versuchsbeginn ($404,28\text{g} \pm 33,2$) bis zum 14. Behandlungstag ($318,50\text{g} \pm 19,06$), der sich in geringerem Maße bis zum Mittelwert nach 21 Tagen ($300,00\text{g} \pm 14,85$) fortsetzt. (Tabelle 17; Abb. 12)

b) Histometrische Befunde

1. Erythropoese

FM: Kontinuierlicher Anstieg des pFA von der 1. Woche ($10,67\% \pm 5,50$) bis zur 3. Woche ($18,15\% \pm 11,53$).

WM: Zunahme des pFA von 1. ($13,47\% \pm 2,04$) zu 2. Woche ($19,35\% \pm 0,92$) - für $p < 0,05$ signifikant different - mit Abfall zum Mittelwert nach 21-tägiger Benzolbehandlung ($11,50\% \pm 8,20$).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen FM und WM. (Tabelle 28-30, 42-44)

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: Nahezu identischer pFA nach 7-tägiger ($49,90\% \pm 2,15$) und 14-tägiger Behandlung ($49,80\% \pm 3,54$). Abfall auf $40,65\% \pm 2,33$ nach 3 Wochen.

Für $p < 0,05$ ist dieser Wert vom Mittelwert nach 7-tägiger Behandlung signifikant, und für $p < 0,01$ vom Mittelwert nach 14-tägiger Behandlung hochsignifikant verschieden.

WM: Mittelwert nach 1 Woche $46,87\% \pm 2,50$, nach 2 Wochen $45,65\% \pm 5,16$ und Abfall auf $33,70\% \pm 4,24$ nach 3 Wochen.

Der pFA im FM und WM nach 3-wöchiger Benzolbehandlung ist ($p < 0,01$) hochsignifikant different.

(Tabelle 28-30, 42-44; Abb. 18)

3. Eosinophile Granulozyten

In beiden Markarealen von der 1. bis zur 3. Behandlungswoche steiger Abfall

FM: von $2,47\% \pm 1,08$ auf $0,15\% \pm 0,21$

WM: von $3,13\% \pm 0,98$ auf $0,00\%$.

Dabei für $p = 0,01$ hochsignifikanter Unterschied im FM zwischen 2. ($2,30\% \pm 0,00$) und 3. Behandlungswoche, ebenso im WM zwischen 2. ($1,85\% \pm 1,20$) und 3. Woche ($0,00\%$).

Im WM Mittelwert nach 3 Wochen ($p < 0,05$) signifikant geringer als Mittelwert nach 1 Woche. Zwischen den Markarealen keine statistisch signifikante Differenz.

(Tabelle 28-30, 42-44; Abb. 20)

4. Megakaryozyten

Auch in diesem Parameter nahezu linearer Abfall der Mittelwerte mit der Behandlungsdauer.

FM: Von $5,57\% \pm 2,01$ nach 1 Woche auf $2,15\% \pm 1,20$ nach 3 Wochen.

WM: Von $6,90\% \pm 1,93$ nach 1 Woche auf $1,85\% \pm 0,21$ nach 3 Wochen. Diese Werte sind für $p < 0,05$ signifikant different; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen FM und WM. (Tabelle 28-30, 42-44)

5. Fettzellen

FM: pFA nach der 1. und 3. Behandlungswoche mit $5,00\% \pm 0,50$ ungefähr gleich; nach der 2. Behandlungswoche $7,85\% \pm 5,44$.

WM: Anstieg nach 7-tägiger Behandlung ($3,23\% \pm 1,36$), auf $16,15\% \pm 15,77$ nach 21-tägiger Behandlung. Wegen gegensätzlichem Verhalten der Einzelwerte bei Tier Nr. 66 und 67 sind die Mittelwerte nicht signifikant different. Zwischen FM und WM keine statistisch signifikanten Differenzen. (Tabelle 28-30, 42-44; Abb. 23)

6. Gefäße

FM: Abfall von der 1. (17,00% $\pm$ 1,12) zur 2. Behandlungswoche (17,00% $\pm$ 1,41) und erneuter Anstieg des Mittelwertes auf 29,15% $\pm$ 6,86 nach 3 Wochen Behandlung.

WM: Starker Abfall von der 1. (25,43% $\pm$ 3,67) zur 3. Behandlungswoche (15,15% $\pm$ 2,62); für $p < 0,05$ signifikant verschieden.

Für $p < 0,01$ hochsignifikanter Unterschied zwischen FM und WM im pFA für die 2. Behandlungswoche:

17,00% $\pm$ 1,41 bzw. 23,67% $\pm$ 0,82. (Tabelle 28-30; 42-44)

7. Blutungen

FM: Erstmaliges Auftreten nach 2 Wochen Behandlung bei Tier Nr. 62 (3%). Nach 3-wöchiger Behandlung ein pFA bei Tier Nr. 66 von 9,3%.

WM: In diesem Markareal nur bei Tier Nr. 66 auftretend, nach 3-wöchiger Behandlung mit einem pFA von 8%. (Tabelle 28-30; 42-44)

8. Ödeme

FM: Bei Tier Nr. 62 ein pFA von 1,70% nach 2-wöchiger Behandlung.

WM: Nach der 1. Behandlungswoche zeigen alle 3 Tiere (Nr. 16, 17, 18) geringe Ödeme. Mittlerer pFA 0,97% $\pm$ 1,16. Nach 3 Behandlungswochen ergibt sich bei Tier Nr. 66 ein pFA von 35,30%. (Tabelle 28-30; 42-44)

9. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Nach einem geringgradigen Abfall von der 1. (31,37% $\pm$ 6,21) zur 2. Behandlungswoche (27,20% $\pm$ 10,1) Anstieg nach 3-wöchiger Behandlung auf 38,80% $\pm$ 13,00, der für $p < 0,05$ vom Wert der Vorwoche signifikant verschieden ist.

WM: Konstanz des pFA in 1. und 2. Behandlungswoche (29,64% $\pm$ 3,32) mit starkem Anstieg auf 52,95 % $\pm$ 12,2 in der 3. Behandlungswoche.

Für $p < 0,01$ sind der pFA der 3. Behandlungswoche von

FM und WM hochsignifikant different.

(Tabelle 28-30; 42-44; Abb. 14, 16)

IV. Befunde bei simultaner Benzol- und Oxy-metholon- behandlung

Die hämatologischen Befunde und das Gewicht wurden an 25 Ratten ermittelt. Die Einzelwerte wurden bei Versuchsbeginn von 25 Tieren, nach einer Behandlungsdauer von 7 und 14 Tagen von je 14, nach 21 und 28 Tagen von je 15, nach 35 Tagen von 11, nach 42 Tagen von 7 und nach 49 Tagen von 4 Ratten ermittelt. (Tabelle 1)

Die histometrischen Befunde wurden an insgesamt 21 Tieren erhoben. Von je 3 Tieren wurden FM und WM nach 7, 14 und 42 Tagen Behandlungsdauer, von je 4 Tieren nach 21, 28 und 49 Tagen Behandlungsdauer, auf die histometrischen Parameter untersucht. (Tabelle 2)

a) Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Initialer Abfall des Mittelwertes vor Behandlungsbeginn von $9,45 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,94$ auf $7,18 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,53$ nach 2-wöchiger Behandlung. Von der 3. bis 6. Behandlungswoche stagnieren die Mittelwerte bei ungefähr $7,60 \text{ Mill./mm}^3$ und steigen dann bis zum Ende der 7. Behandlungswoche auf $8,43 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,40$ deutlich an. (Tabelle 18; Abb. 4)

2. Leukozyten

Nahezu gleiche Tendenz wie bei den Erythrozytenwerten mit Abfall in den ersten beiden Behandlungswochen von $10\,650/\text{mm}^3 \pm 2521$ auf $5371/\text{mm}^3 \pm 2349$. Kurzer Anstieg der Leukozytenzahl in der 3. Behandlungswoche ($7240/\text{mm}^3 \pm 1769$) und erneuter Abfall auf $5458/\text{mm}^3 \pm 2934$ am

Ende der 4. Behandlungswoche. Anschließend zunächst langsamer, dann steiler Anstieg bis zum Ende der 7. Behandlungswoche. ($11\,900/\text{mm}^3 \pm 5671$). Dieser Mittelwert übersteigt den Leukozytenwert vor Beginn der Behandlung. (Tabelle 19; Abb. 7)

3. Hämoglobingehalt

Die Hämoglobin-Werte verhalten sich weitgehend wie die Erythrozyten-Werte. Mittelwert vor der Behandlung $14,14\% \pm 0,44$, nach der 2. Behandlungswoche auf $12,27\% \pm 0,70$ abgefallen, bis zum Ende der 6. Behandlungswoche um $12,3\%$ stagnierend. Schließlich nach 7-wöchiger Behandlung Anstieg auf $13,50\% \pm 0,48$. (Tabelle 20; Abb. 10)

4. HbE

Verhalten gegensätzlich zu den Erythrozyten- und Hämoglobin-Werten. Ein höchster Mittelwert nach 2-wöchiger Behandlung von $17,18\text{pg} \pm 1,60$, da der Erythrozytenabfall relativ stärker ist als der des Hämoglobingehaltes. In den darauffolgenden Wochen pendeln sich die Mittelwerte auf $16,00\text{pg} \pm 0,5$ ein. (Tabelle 21)

5. Gewicht

Der Mittelwert vor Behandlungsbeginn beträgt $379,44\text{g} \pm 46,18$, kontinuierlicher Abfall bis zum Ende der 4. Behandlungswoche ($296,00\text{g} \pm 23,11$), stagnierend bis zum Ende der 5. Behandlungswoche ($304,18\text{g} \pm 31,19$). Schließlich weiterer Abfall auf $288,00\text{g} \pm 27,60$ nach 7-wöchiger Behandlung. (Tabelle 22; Abb. 13)

b) Histometrische Befunde

1. Erythropoese

Der pFA der Erythrone in FM und WM läßt in der Zusammenstellung der nach verschiedenen Behandlungszeiten getöteten Tiere keinen den hämatologischen Werten entsprechenden Verlauf erkennen.

FM: pFA nach 1-wöchiger Behandlung $15,43\% \pm 3,19$, sinkt bis zum Ende der 4. Behandlungswoche auf $8,10\% \pm 4,43$ ab und erholt sich geringfügig nach 7-wöchiger Behandlung ($10,15\% \pm 2,50$).

WM: pFA am Ende der 1. Behandlungswoche $12,23\% \pm 4,11$, wird nach zwei Schwankungen in 3. ($16,15 \pm 3,70$) und 6. Behandlungswoche ($15,33\% \pm 1,88$), nach 7-wöchiger Behandlung nahezu wieder erreicht ($11,85\% \pm 6,54$).
Tabelle 31-36, 45-50)

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: pFA von $54,23\% \pm 2,36$ nach 1-wöchiger Behandlung fällt geringfügig auf $52,20\% \pm 7,50$ nach 2 Wochen Behandlung. Bis zum Ende der 7. Behandlungswoche ergibt sich ein nahezu kontinuierlicher Anstieg auf $61,75\% \pm 5,50$.

WM: Initialer Anstieg vom Ende der 1. Behandlungswoche ($51,67\% \pm 6,90$) bis zum Ende der 3. Behandlungswoche ($59,42\% \pm 3,48$). Anschließend steiler Abfall auf $53,17\% \pm 10,10$ nach 4-wöchiger Behandlung, dem eine ansteigende Tendenz bis zum Ende der 7. Behandlungswoche folgt: $60,00\% \pm 5,84$.
(Tabelle 31-36, 45-50; Abb. 19)

3. Eosinophile Granulozyten

FM: pFA nach 1-wöchiger Behandlung $3,23\% \pm 1,29$, der nach 2 Wochen Behandlung auf $1,23\% \pm 0,81$ absinkt. Bis zum Ende der 6. Behandlungswoche ($1,43\% \pm 1,25$) bleiben die Mittelwerte auf diesem Niveau. Nach 7-wöchiger Behandlung leichter Anstieg auf $2,18\% \pm 1,23$.

WM: Nach dem Ende der 1. Behandlungswoche ($3,33\% \pm 1,35$) pendelt sich der mittlere pFA in den darauffolgenden Wochen auf ungefähr 2% ein.
(Tabelle 31-36, 45-50; Abb. 21)

4. Megakaryozyten

FM: Langsamer Abfall vom Ende der 1. ($6,00\% \pm 0,89$) bis zum Ende der 7. Behandlungswoche ($3,23\% \pm 2,56$). Für $p < 0,05$ ist der 1. Wert signifikant größer als der Wert nach der 3. ($3,65\% \pm 1,30$) und 6. Woche ($2,80\% \pm 1,65$).
WM: Schwankung des pFA während der 7-wöchigen Behandlungszeit zwischen 4 und 5%.
(Tabelle 31-36, 45-50)

5. Fettzellen

FM: Der mittlere pFA fällt vom Ende der 1. Woche ($4,23\% \pm 3,00$) bis zum Ende der 7. Woche auf $2,40\% \pm 0,42$. Nach der 2. Behandlungswoche höchster pFA: $7,43\% \pm 7,23$. Der mittlere pFA von $4,23\% \pm 0,68$ nach der 6. Woche unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$) von dem pFA nach der 7. Woche.
WM: Nahezu gleiche Mittelwerte in den ersten beiden Wochen, ungefähr 9%, zur 7. Woche ($3,75\% \pm 1,17$) langsamer Abfall. Für $p < 0,05$ signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren pFA der 1. Woche ($9,43\% \pm 3,09$) und der 6. ($2,77\% \pm 0,81$) bzw. 7. Woche ($3,75\% \pm 1,17$). pFA der 6. Woche im FM für $p < 0,01$ hochsignifikant größer als im WM. (Tabelle 31-36, 45-50; Abb. 24)

6. Gefäße

FM: Bis zum Ende der 4. Behandlungswoche steigt der mittlere pFA auf $23,82\% \pm 3,14$ an. Die Differenz zum mittleren pFA nach der 1. Woche ($16,77\% \pm 3,06$) ist signifikant ($p < 0,05$) different. Abschließend zum Ende der 7. Behandlungswoche geringer Abfall ($20,25\% \pm 4,36$).

WM: Nach steilem Abfall des mittleren pFA vom Ende der 1. Behandlungswoche ($19,10\% \pm 2,59$) zum Ende der 3. Woche ($11,92\% \pm 1,68$), steigt der pFA nach 4-wöchiger Behandlung noch steiler an ($20,67\% \pm 1,13$). Für $p < 0,01$ ist der mittlere pFA nach der 3. Woche hochsignifikant geringer als der Mittelwert der 1. Woche, und signifikant ($p < 0,05$) kleiner als der pFA nach der 6. ($21,10\% \pm 1,82$) und 7. Woche ($18,25\% \pm 4,22$). Mittlerer pFA von FM ($20,92\% \pm 3,09$) und WM ($11,92\% \pm 1,68$) am Ende der 3. Woche hochsignifikant ($p < 0,01$) different. (Tabelle 31-36, 45-50)

7. Blutungen

Tier Nr. 27, 28 und 38 weisen geringe Markblutungen auf: Nr. 27 im FM am Ende der 1. Woche; Nr. 28 am Ende der 2. und Nr. 38 am Ende der 3. Woche, beide im FM und WM. (Tabelle 31-36, 45-50)

8. Ödeme

Tier Nr. 28 zeigt nach 2-wöchiger Behandlung im FM ein pFA von 0,3% und im WM von 3% an Ödemen. (Tabelle 31-36, 45-50)

9. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Maximaler Wert ist der mittlere pFA nach der 2. Woche ($29,10\% \pm 13,9$), während der pFA nach der 1. ($21,10\% \pm 6,24$) und 7. Woche ($22,65\% \pm 4,38$) nahezu gleich sind.

WM: Der mittlere pFA sinkt vom Ende der 1. ($28,53\% \pm 4,97$) zum Ende der 3. Woche ($17,63\% \pm 4,85$); Differenz für $p < 0,05$ signifikant different. Am Ende der 4. Woche erreicht er $26,70\% \pm 14,05$ und pendelt sich bis zum Ende der 7. Behandlungswoche auf $22,00\% \pm 3,54$ ein. Für $p < 0,05$ sind die Werte nach der 3. Woche von FM ($24,50\% \pm 4,43$) und WM ($17,63\% \pm 4,85$) signifikant verschieden. (Tabelle 31-36, 45-50; Abb. 15,17)

D. Vergleichende Auswertung der Befunde

I. Vergleich zwischen den Befunden der Kontrolltiere und der mit Oxymetholon behandelten Ratten

a. Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Die Erythrozyten-Mittelwerte sind bei Versuchsbeginn für Kontrolltiere ($8,93 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,57$) und oxymetholonbehandelte Ratten ($8,71 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,69$) nahezu gleich. Nach 4- ($9,00 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,53$), 8- ($10,33 \text{ Mill./mm}^3$) und 10-wöchiger Oxymetholonbehandlung ($10,02 \text{ Mill./mm}^3 \pm 1,38$) sind die Mittelwerte dieser Ratten höher als die der Kontrolltiere. Nach 4 Wochen $8,61 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,48$; nach 8 Wochen $9,66 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,48$ (Tab. 3, 8; Abb. 2).

2. Leukozyten

Während vor Behandlungsbeginn der Mittelwert der oxymetholonbehandelten Ratten mit $10079/\text{mm}^3 \pm 1559$ unwesentlich niedriger ist als der der Kontrolltiere ($11394/\text{mm}^3 \pm 2187$), sind auch diesem Parameter die Werte nach 4 ($15130/\text{mm}^3 \pm 2840$), 8 ($12830/\text{mm}^3$) und 10 Wochen ($11851/\text{mm}^3 \pm 4489$) Oxymetholonbehandlung ringgradig höher als bei den NaCl-behandelten Kontrollen. Nach 4 Wochen $11980/\text{mm}^3 \pm 801$; nach 8 Wochen $10409/\text{mm}^3 \pm 1043$ (Tab. 4, 9; Abb. 5).

3. Hämoglobingehalt

In beiden Behandlungsgruppen innerhalb der ersten 4 Wochen weitgehende Gleichheit der Mittelwerte. Mittelwert der Kontrolltiere vor Versuchsbeginn: $13,88 \text{ g \%} \pm 0,31$; oxymetholonbehandelte Ratten: $13,89 \text{ g \%} \pm 0,24$. Nach 4 Wochen beträgt der mittlere Hb-Wert der Kontrolltiere: $13,90 \text{ g \%} \pm 0,10$; während die mit Oxymetholon behandelten Ratten $14,10 \text{ g \%} \pm 0,26$ erbringen. Bis zum 56. Tag bei den Kontrolltieren bzw. 70. Behandlungstag bei den oxymetholonbehandelten Tieren zeigt sich

eine ansteigende Tendenz, die bei letzteren deutlich größer ist. Kontrolltiere: 14,26 g % $\pm$ 0,22. Oxymetholonbehandelte Tiere: 15,30 g % $\pm$ 0,42. (Tab. 5, 10; Abb. 8).

4. HbE

Die unterschiedlichen Behandlungen wirken sich in diesem Parameter kaum aus, so daß bei den vergleichbaren Mittelwerten nur geringgradige Unterschiede zu beobachten sind.

Nach 4 Wochen: Kontrolltiere 16,20 pg $\pm$ 0,85; oxymetholonbehandelte Tiere 15,7 pg $\pm$ 1,08. Nach 8 bzw. 10 Wochen: 14,79 pg $\pm$ 0,95 bzw. 15,37 pg $\pm$ 1,68 (Tab. 6, 11).

5. Gewicht

Die Mittelwerte vor Behandlungsbeginn sind für die im Anschluß unterschiedlich behandelten Tiere deutlich verschieden. Kontrolltiere: 398,16 g $\pm$ 57,2; oxymetholonbehandelte Tiere: 325,11 g $\pm$ 26,65. Der unterschiedliche Behandlungseffekt wird dennoch am Ende der Behandlung deutlich. Während bei den mit physiol. Kochsalzlösung scheinbehandelten Ratten mit 403,66 g $\pm$ 8,73 am 56. Tag ein nahezu gleicher Wert wie bei Versuchsbeginn ermittelt wird, ist der Mittelwert der mit Oxymetholon behandelten Tiere am 70. Tag mit 342,00 g $\pm$ 31,11 deutlich, wenn auch nicht signifikant, größer als bei Versuchsbeginn (Tab. 7, 12; Abb. 11).

b. Histometrische Befunde

1. Erythropoese

FM: Mit einem mittleren pFA von 14,43 % $\pm$ 1,96 nach 1 und 14,77 % $\pm$ 1,57 nach 4 Wochen Oxymetholonbehandlung, sind diese Werte größer als der pFA der Kontrolltiere (12,00 % $\pm$ 3,00). Dagegen ist der pFA nach 2- und 3-wöchiger Oxymetholonbehandlung mit ungefähr 11,5 % geringfügig kleiner als der der NaCl-behandelten Tiere.

WM: Der stetige Anstieg des pFA von der 1. ($10,33 \% \pm 3,35$) zur 4. Woche ($14,8 \% \pm 2,85$) innerhalb der Gruppe der oxymetholonbehandelten Tiere bedingt, daß nach 2 Wochen Oxymetholonbehandlung ($12,77 \% \pm 0,68$) bis zur 4. Woche alle Werte größer sind als der pFA der Kontrollgruppe mit $11,90 \% \pm 1,83$ (Tab. 23-27).

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: Der pFA der Kontrolltiere ($56,67 \% \pm 3,45$) ist nahezu gleich dem mittleren pFA aller oxymetholonbehandelten Tiere ($56,22 \% \pm 1,48$).

WM: Für $p < 0,05$ ist der pFA nach 1 Woche Oxymetholonbehandlung ($56,00 \% \pm 1,48$) signifikant größer als der Wert der Kontrollgruppe ($49,00 \% \pm 2,16$). Die Werte nach 2, 3 und 4 Wochen Oxymetholonbehandlung sind zwar alle größer als der mittlere pFA der Kontrolltiere, aber nicht signifikant von diesem different (Tab. 23-27).

3. Eosinophile Granulozyten

FM: Die Oxymetholonbehandlung bedingt einen stetigen Abfall des pFA vom Ende der 1. ($7,90 \% \pm 4,42$) zum Ende der 4. Woche ($4,33 \% \pm 1,19$). Für $p < 0,01$ ist letzterer hochsignifikant geringer als der mittlere pFA der Kontrolltiere ($10,10 \% \pm 1,0$).

WM: Die Mittelwerte nach 2- ($10,09 \% \pm 2,00$) und 3-wöchiger Oxymetholonbehandlung ($10,67 \% \pm 6,33$) sind nahezu gleich dem pFA der Kontrolltiere ($10,03 \% \pm 1,16$). Im Gegensatz dazu sind der pFA am Ende der 1. ($6,57 \% \pm 2,68$) und am Ende der 4. Woche ($6,47 \% \pm 0,68$) Oxymetholonbehandlung deutlich kleiner als der pFA der NaCl-behandelten Tiere. Für $p < 0,01$ ist der Wert nach 4-wöchiger Oxymetholonbehandlung hochsignifikant geringer als der pFA der Kontrolltiere (Tab. 23-27).

4. Megakaryozyten

FM: Im Verlauf der 4-wöchigen Oxymetholonbehandlung ergeben sich keine wesentlichen Schwankungen des mittleren pFA. Der Mittelwert der gesamten Oxymetholongruppe beträgt $4,06 \% \pm 0,33$. Damit ist dieser Wert nahezu gleich dem pFA der Kontrolltiere mit $4,00 \% \pm 2,43$.

WM: Unter der Oxymetholonbehandlung tritt bei den Tieren vom Ende der 1. ($7,23 \% \pm 2,73$) zum Ende der 4. Woche ($5,10 \% \pm 0,85$) ein Abfall des mittleren pFA ein. Alle Werte der oxymetholonbehandelten Tiere liegen jedoch über dem der Kontrolltiere ($4,43 \% \pm 1,40$) (Tab. 23-27).

5. Fettzellen

FM: Der Vergleich der beiden Behandlungsarten in diesem Parameter zeigt deutlich geringere Mittelwerte innerhalb der Oxymetholongruppe gegenüber den Kontrolltieren. Vom Maximum am Ende der 2. ($2,63 \% \pm 1,16$) ein Abfall des flächenmäßigen Fettzellanteils zum Ende der 4. Woche ($0,77 \% \pm 0,5$) bei den oxymetholonbehandelten Tieren, während der pFA der Kontrolltiere bei $3,23 \% \pm 1,5$ liegt.

WM: Für $p < 0,01$ sind die Varianzen der Behandlungsgruppen hochsignifikant verschieden. F-Wert: 10,585. Entsprechend den Befunden im FM ist auch im WM der pFA der Oxymetholongruppen kleiner als der der Kontrolltiere. Im einzelnen ist der mittlere pFA am Ende der 4. Woche Oxymetholonbehandlung ($0,67 \% \pm 0,35$) für $p < 0,01$ hochsignifikant kleiner als der Mittelwert der Kontrollgruppe ($2,67 \% \pm 1,46$) (Tab. 23-27, 51; Abb. 22).

6. Gefäße

FM: Die Oxymetholonbehandlung bedingt für die Ratten vom Ende der 1. ($17,1 \% \pm 4,42$) bis zum Ende der 4. Woche ($18,90 \% \pm 1,83$) einen höheren flächenmäßigen Gefäßanteil als bei den Kontrolltieren ($14,00 \% \pm 1,18$), was sich auch statistisch ausdrückt. Der mittlere pFA nach 2-wöchiger ($18,67 \% \pm 0,65$) ist

hochsignifikant ($p < 0,01$), nach 4-wöchiger Oxymetholonbehandlung signifikant ($p < 0,05$) größer als der Mittelwert der Kontrollgruppe.

WM: Ein konträres Verhalten zeigt der mittlere pFA in diesem Markareal. Die Mittelwerte der oxymetholonbehandelten Tiere liegen zwischen dem Minimum nach 21-tägiger ($15,43 \% \pm 5,52$) und dem Maximum nach 28-tägiger Behandlung ($19,43 \% \pm 1,5$) und damit deutlich unter dem mittleren pFA der Kontrolltiere ($22,00 \% \pm 2,72$) (Tab. 23-27).

7. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Auf Grund des höheren Gefäßanteils sind der pFA am Ende der 1. ($18,53 \% \pm 5,20$), der 2. ($21,30 \% \pm 0,70$) und 4. Woche der Oxymetholonbehandlung ($19,67 \% \pm 2,28$) größer als der Mittelwert der Kontrollgruppe ($17,23 \% \pm 2,66$). Der geringere flächenmäßige Fettzellanteil bei den einzelnen mit Oxymetholon behandelten Gruppen gegenüber den Kontrolltieren fällt hierbei kaum ins Gewicht.

WM: Entsprechend den sich gegensätzlich zum FM verhaltenden flächenmäßigen Gefäßanteilen innerhalb der beiden Behandlungsgruppen erreicht kein Mittelwert der Oxymetholongruppe, mittlerer pFA der gesamten Behandlungsgruppe $20,30 \% \pm 1,46$, den Wert der Kontrolltiere ($24,67 \% \pm 4,09$). (Tab. 23-27)

II. Vergleich zwischen den Befunden der Kontrolltiere und der mit Benzol behandelten Ratten

a. Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen sind für $p < 0,01$ hochsignifikant verschieden (F-Wert: 19,418). Alle Mittelwerte der benzolbehandelten Gruppe vom 4. bis 21. Tag der Behandlung sind deutlich kleiner als die Werte der Kontrolltiere. Für $p <$

0,05 sind die Mittelwerte nach 7- ($7,48 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,46$) und 14-tägiger Benzolbehandlung ($6,53 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,33$) signifikant kleiner als der Wert der Kontrollgruppe nach 4-wöchiger Beobachtung ($8,61 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,48$). Für $p < 0,01$ ist der Mittelwert nach 21-tägiger Benzolbehandlung ($5,44 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,62$) hochsignifikant geringer als der entsprechende Wert ($8,61 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,48$) der Kontrolltiere (Tab. 3, 13, 52; Abb. 2, 3).

2. Leukozyten

Durch die Benzolbehandlung kommt es zu einem hochsignifikanten Varianzunterschied ($p < 0,01$) zwischen den beiden Behandlungsgruppen (F-Wert: 153,950). Noch stärker als bei den Erythrozyten kommt es unter Benzol zu einer Leukozytenzahlverminderung/ mm^3 mit der Behandlungsdauer. Während innerhalb der Kontrollgruppe in den 56 Tagen der Beobachtung die Zellzahl/ mm^3 um 11000 geringfügig schwankt, fällt sie unter Benzol von $10827/\text{mm}^3 \pm 1349$ bei Versuchsbeginn auf $582/\text{mm}^3 \pm 3,5$ nach 21-tägiger Behandlung ab. Die Mittelwerte nach 7- ($4682/\text{mm}^3 \pm 1056$), nach 14- ($2008/\text{mm}^3 \pm 245$) und 21-tägiger Behandlung ($582/\text{mm}^3 \pm 3,5$) mit Benzol sind jeweils hochsignifikant different ($p < 0,01$) vom Wert der Kontrolltiere nach 4 Wochen ($11980/\text{mm}^3 \pm 801$) (Tab. 4, 14, 52; Abb. 5, 6).

3. Hämoglobingehalt

Entsprechend den beiden vorgenannten Parametern führt der toxische Benzoleffekt zu einem hochsignifikanten Varianzunterschied der Behandlungsgruppen (F-Wert: 28,287), indem der Hämoglobingehalt von $14,12 \text{ g \%} \pm 0,31$ vor Behandlungsbeginn auf $9,50 \text{ g \%} \pm 0,70$ am 21. Behandlungstag zurückgeht. Im Gegensatz dazu liegt der Wert der Kontrollgruppe konstant bei $14 \text{ g \%}$. Hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$) ergeben sich zwischen den Mittelwerten nach 14- ($11,55 \text{ g \%} \pm 0,22$) und 21-tägiger Benzolapplikation auf der einen Seite und dem Wert der Kontrolltiere nach 4 Wochen ($13,90 \text{ g \%} \pm 0,10$) auf der anderen Seite (Tab. 5, 15, 52; Abb. 8, 9).

4. HbE

Die rechnerische Größe HbE spiegelt mit ihrer Zunahme unter der Benzolapplikation deutlich die geringere Abnahme des Hämoglobingehaltes gegenüber der Erythrozytenzahl/mm³ mit der Zeit wieder. Es erfolgt ein stetiger Anstieg von 14,82 pg $\pm$ 0,87 vor Behandlungsbeginn auf 17,70 pg $\pm$ 1,64 nach 11 Tagen. Dieser Wert wird bis zum 21. Behandlungstag (17,50 $\pm$ 0,70) annähernd beibehalten, während die Kontrollgruppe innerhalb von 56 Tagen lediglich geringe Schwankungen um 15 pg zeigt (Tab. 6, 16).

5. Gewicht

Die Verminderung des Mittelwertes um über 100 g zwischen dem Wert bei Versuchsbeginn (404,28 g $\pm$ 33,21) und am 21. Behandlungstag (299,50 g $\pm$ 14,85) durch Benzol weisen, wenn man die nahezu konstanten Werte der Kontrolltiere, 398,16 g $\pm$ 57,20 bei Versuchsbeginn und 403,66 g $\pm$ 8,73 nach 56 Tagen, betrachtet, auf den toxischen Benzoleffekt hin (Tab. 7, 17; Abb. 11, 12).

b. Histometrische Befunde

1. Erythropoese

FM: Der Verlauf zeigt für die mit Benzol behandelten Tiere einen deutlichen Anstieg mit der Zeit. 10,67 % $\pm$ 5,50 nach 1, 16,70 % $\pm$ 5,66 nach 2 und 18,15 % $\pm$ 11,53 nach 3 Wochen, während der Wert der Kontrolltiere mit 12,00 % $\pm$ 3,00 deutlich geringer ist als die letzten beiden Werte. Die großen Standardabweichungen, besonders nach 3 Wochen Benzolbehandlung, weisen auf eine stark differente Reaktion der untersuchten Tiere auf Benzol in diesem Parameter hin. Z.B. Tier Nr. 66 10 %, Tier Nr. 67 26,3 % pFA Erythropoese nach 3 Wochen Benzolapplikation.

WM: Vom Ende der 1. (13,47 % $\pm$ 2,04) zum Ende der 2. Woche (19,35 % $\pm$ 0,92) steigt der pFA der benzolbehandelten Tiere

weit über den Wert der Kontrolltiere ($11,90 \% \pm 1,83$). Erst nach 21 Tagen Benzolbehandlung sinkt der pFA auf $11,50 \% \pm 8,20$, wobei auch hier, entsprechend dem FM, auf die stark differenten Werte von Tier Nr. 66 ($5,7 \%$) und Tier Nr. 67 ($17,3 \%$) hingewiesen werden muß (Tab. 23, 28-30).

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen sind hochsignifikant ($p < 0,01$) different (F-Wert: 12,076). Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($56,67 \% \pm 3,45$) sind die Werte der benzolbehandelten Tiere deutlich geringer und zeigen einen Abfall mit zunehmender Behandlungsdauer. Für $p < 0,05$ sind der pFA nach 1 ($49,90 \% \pm 2,15$) und 3 Wochen Benzolapplikation ($40,65 \% \pm 2,33$) vom pFA der Kontrolltiere signifikant different.

WM: Eine entsprechende Tendenz ist auch in diesem Markareal unter der Benzolbehandlung zu beobachten, was sich in einer signifikanten ($p < 0,05$) Varianzverschiedenheit zwischen den Behandlungsgruppen ausdrückt (F-Wert: 9,416). Signifikant kleiner ($p < 0,05$) als der pFA der Kontrolltiere ($49,00 \% \pm 2,16$) ist der pFA nach 3-wöchiger Benzolbehandlung ($33,70 \% \pm 4,24$) (Tab. 23, 28-30, 52; Abb. 18).

3. Eosinophile Granulozyten

FM: Hochsignifikanter Varianzunterschied ($p < 0,01$) zwischen den Behandlungsgruppen (F-Wert: 66,541). Unter Benzol verschwinden diese Zellen innerhalb von 3 Wochen Behandlung nahezu vollständig aus dem Mark. pFA nach 3-wöchiger Benzolapplikation $0,15 \% \pm 0,21$. Der mittlere pFA nach 7- ($2,47 \% \pm 1,08$), nach 14- ($2,30 \% \pm 0,00$) und 21-tägiger Benzolbehandlung ($0,15 \% \pm 0,21$) ist jeweils hochsignifikant ($p < 0,01$) vom Wert der Kontrolltiere ($10,10 \% \pm 1,06$) different.

WM: Für $p < 0,01$ sind die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen hochsignifikant verschieden. F-Wert: 50,238. Die Ben-

zolbehandlung führt zu einem steilen Abfall des flächenmäßigen Anteils der eosinophilen Granulozyten, so daß sie nach 3 Wochen nicht mehr nachgewiesen werden können. Der mittlere pFA nach 1 (3,13 % $\pm$ 0,98), nach 2 (1,85 % $\pm$ 1,2) und 3 Wochen Benzolbehandlung (0,0 %) ist jeweils hochsignifikant ($p < 0,01$) kleiner als der der Kontrollgruppe (10,03 % $\pm$ 1,16). (Tab. 23, 28-30, 52; Abb. 20).

4. Megakaryozyten

FM: Mit 5,57 % $\pm$ 2,01 nach 7-tägiger Benzolapplikation ist dieser Wert geringgradig größer als der der Kontrolltiere (4,00 % $\pm$ 2,43). Mit zunehmender Benzolintoxikation sinkt er kontinuierlich auf 2,15 % $\pm$ 1,2 nach 3 Wochen Behandlung ab.

WM: Die fallende Tendenz des mittleren pFA mit der Behandlungsdauer, durch Benzol bedingt, zeigt sich in noch größerem Maße im WM. Nach 1 Woche Benzolbehandlung ergibt sich ein pFA von 6,90 % $\pm$ 1,93, der kontinuierlich auf 1,85 % $\pm$ 0,21 nach 3 Wochen absinkt und damit deutlich unter dem mittleren pFA der Kontrolle liegt (4,43 % $\pm$ 1,40) (Tab. 23, 28-30).

5. Fettzellen

FM: Die Benzolbehandlung bedingt einen höheren pFA in den drei nach verschiedenen Zeitintervallen untersuchten Gruppen als bei den Kontrolltieren (3,23 % $\pm$ 1,5). Während der mittlere pFA nach 1 (4,57 % $\pm$ 1,86) und 3 Wochen (5,00 % $\pm$ 0,42) nahezu gleich sind, liegt der Wert nach 2-wöchiger mittlerer pFA Benzolapplikation deutlich höher (7,85 % $\pm$ 5,44) als der der Kontrolltiere, hervorgerufen durch den hohen flächenmäßigen Anteil von Tier Nr. 62 (11,7 %) gegenüber Tier Nr. 63 (4 %).

WM: Entsprechend den Verhältnissen im FM sind der mittlere pFA nach 1 (3,23 % $\pm$ 1,36), 2 (6,00 % $\pm$ 4,24) und 3 Wochen (16,15 % $\pm$ 15,77) Benzolbehandlung jeweils größer als der der Kontrollgruppe (2,67 % $\pm$ 1,46), wobei man auch hier die Dis-

panz in der Wirkung des Benzols am Beispiel der 21 Tage lang behandelten Tiere Nr. 66 (5 %) und Nr. 67 (27,3 %) erwähnen muß (Tab. 23, 28-30; Abb. 23).

6. Gefäße

Für $p < 0,05$ signifikanter Varianzunterschied zwischen den Behandlungsgruppen (F-Wert: 8,690). Die Benzolbehandlung bedingt für die Ratten vom Ende der 1. (26,80 % $\pm$ 4,62) bis zum Ende der 4. Woche (29,15 % $\pm$ 6,86) einen höheren flächenmäßigen Gefäßanteil als bei den Kontrolltieren (14,00 % $\pm$ 1,18).

FM: Für $p < 0,01$ sind der mittlere pFA nach 1-wöchiger Benzolbehandlung und der Kontrolltiere hochsignifikant different.

WM: Unter der Benzolbehandlung sinkt der mittlere pFA vom Ende der 1. Woche (25,43 % $\pm$ 3,67) zum Ende der 3. Woche (15,15 % $\pm$ 2,62) kontinuierlich ab und führt zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Varianzunterschied zwischen den Behandlungsgruppen (F-Wert: 5,454). Mittlerer pFA der Kontrollgruppe 22,00 % $\pm$ 2,72 (Tab. 23, 28-30).

7. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Die Benzolbehandlung führt bei den Ratten zu einem mit der Zeit zunehmenden höheren flächenmäßigen Anteil als bei den Kontrolltieren (17,23 % $\pm$ 2,66). Er steigt vom Ende der 1. (31,37 % $\pm$ 6,21) zum Ende der 3. Woche (38,80 % $\pm$ 13,00) um etwa 7 %, was auf eine Zunahme des Gefäßanteils und das Auftreten von Blutungen zurückzuführen ist. Für $p < 0,05$ ist der Wert nach 1-wöchiger Benzolbehandlung signifikant größer als der mittlere pFA der Kontrolltiere. Korrespondierend fällt der Flächenanteil des myeloischen Parenchyms.

WM: In noch stärkerem Ausmaß steigt der mittlere pFA im WM unter der Benzolbehandlung an. Nach 7-tägiger Benzolapplikation 29,63 % $\pm$ 3,33, nach 3-wöchiger Behandlung 52,95 % $\pm$ 12,23. Da-

mit ist dieser Wert um mehr als das Zweifache größer als der mittlere pFA der Kontrolltiere ($24,67 \% \pm 4,09$). Statistisch drückt sich die Verschiedenheit der Behandlungen im hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,01$) der Varianzen der Behandlungsgruppen aus. F-Wert: 9,807.

Für $p < 0,05$ ist der mittlere pFA nach 1- und 2-wöchiger Benzolbehandlung ($29,65 \% \pm 3,35$) jeweils signifikant größer als der Wert der Kontrollgruppe (Tab. 23, 28-30; Abb. 14, 16).

III. Vergleich zwischen den Befunden der Kontrolltiere und der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Ratten

a. Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Zwischen den Varianzen der beiden Behandlungsgruppen besteht ein für $p < 0,05$ signifikanter Unterschied. F-Wert: 3,812. Vor Behandlungsbeginn weist die gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelte Gruppe eine geringfügig höhere Erythrozytenzahl/mm³ (9,45 Mill./mm³ $\pm$ 0,94) als die Kontrollgruppe (8,93 Mill./mm³ $\pm$ 0,57) auf, die jedoch bis zum Ende der 2. Woche steil abfällt (7,18 Mill./mm³ $\pm$ 0,52) und sich bis zum Ende der 6. Woche auf einem konstanten Niveau um 7,6 Mill./mm³ hält. Der Wert der Kontrolltiere liegt mit 8,61 Mill./mm³ $\pm$ 0,48 um rund 1 Mill./mm³ über diesem Niveau und ist für $p < 0,05$ signifikant größer als der Wert nach 1- (7,78 Mill./mm³ $\pm$ 0,73) und 2-wöchiger kombinierter Benzol- und Oxymetholonbehandlung; für $p < 0,01$ hochsignifikant größer als die Erythrozytenzahl/mm³ nach 4 Wochen kombinierter Behandlung (7,54 Mill./mm³ $\pm$ 0,84). Die ansteigende Tendenz innerhalb der kombinierten Behandlungsgruppe manifestiert sich in dem Wert am 49. Behandlungstag (8,43 Mill./mm³ $\pm$ 0,40), der deutlich über den vorher beobachteten Werten liegt, aber nicht ganz an den Wert der Kontrolltiere am 56. Tag heranreicht (9,66 Mill./mm³ $\pm$ 0,48). (Tab. 3, 18, 53; Abb. 2, 4)

2. Leukozyten

Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen different sind für $p < 0,05$ (F-Wert : 3,841).

Es zeigt sich auch an diesem Parameter bis zum Ende der 4. Behandlungswoche (5428/mm³ $\pm$ 2934) der toxische Benzoleffekt in der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe, der zu einem derartigen Abfall - bezogen auf den Wert bei Versuchsbeginn - (10650/mm³ $\pm$ 2521) führt. Dagegen besteht weitgehende

Konstanz der entsprechenden Leukozytenzahlen/mm³ der Kontrollgruppe: Wert bei Versuchsbeginn: 11394/mm³ $\pm$ 2187, nach 4 Wochen 11980/mm³ $\pm$ 801. In den darauffolgenden Wochen führt der therapeutische Oxymetholoneffekt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Leukozytenzahlen/mm³ in der kombinierten Behandlungsgruppe, der in einem Wert von 11900/mm³ $\pm$ 5671 nach 7-wöchiger Behandlung gipfelt und damit den Wert der Kontrollgruppe nach 8 Wochen (10409/mm³ $\pm$ 1043) geringfügig übersteigt.

Für $p < 0,05$ sind die Werte nach 2- (537/mm³ $\pm$ 2349) und 3-wöchiger Kombinationsbehandlung (7240/mm³ $\pm$ 1769) signifikant geringer als der Wert der Kontrolltiere nach 4 Wochen, der wiederum hochsignifikant größer ($p < 0,01$) ist als die Leukozytenzahl/mm³ am 28. Tag der gleichzeitigen Benzol- und Oxymetholonbehandlung. (Tab. 4, 19, 53; Abb. 5, 7)

3. Hämoglobingehalt

Ein signifikanter Varianzunterschied für $p < 0,05$ besteht zwischen den beiden Behandlungsgruppen (F-Wert: 3,794). Der größte Abfall der Werte ist unter der gleichzeitigen Benzol- und Oxymetholonbehandlung innerhalb der 1. Behandlungswoche zu verzeichnen. Wert bei Versuchsbeginn 14,14 g % $\pm$ 0,44, nach 1 Woche 12,71 g % $\pm$ 0,60. Der Wertabfall setzt sich kontinuierlich bis zum Ende der 5. Woche (12,20 g % $\pm$ 0,48) fort und erreicht in diesem Wert sein Minimum, welches ebenso wie der Wert nach 4-wöchiger Kombinationsbehandlung (12,39 g % $\pm$ 0,67) hochsignifikant ($p < 0,01$) kleiner ist als der Wert der Kontrollgruppe am 28. Beobachtungstag (13,90 g % $\pm$ 0,10). Die Kontrolltiere schwanken während der 56-tägigen Beobachtung geringfügig um 14 g %. Die gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere nähern sich nach 7 Wochen mit 13,50 g % $\pm$ 0,48 wieder diesem Wert. (Tab. 5, 20, 53; Abb. 8, 10)

4. HbE

Den errechneten Werten ist zu entnehmen, daß der Abfall von Erythrozytenzahl/mm³ und Hämoglobingehalt innerhalb der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe in unterschiedlichem Maße vor sich geht. Vom Wert bei Versuchsbeginn (15,25 pg $\pm$ 1,05) bis zum Ende der 2. Woche (17,18 pg $\pm$ 1,60) erfolgt ein Anstieg um 2 pg, d.h. die Erythrozytenzahl/mm³ fällt stärker als der Hämoglobingehalt. In den darauffolgenden Wochen fällt der HbE kontinuierlich ab und ist am Ende der 4. Woche kombinierter Behandlung (16,59 pg $\pm$ 1,76) nur geringfügig größer als der Wert der Kontrolltiere (16,20 pg $\pm$ 0,85) nach demselben Zeitintervall. Bis zum Ende der gleichzeitigen Benzol- und Oxymetholonbehandlung nach 7 Wochen ist der Wert weiter abgesunken auf 16,02 pg $\pm$ 0,84 und liegt nur noch geringfügig über dem Wert bei Versuchsbeginn (15,25 pg $\pm$ 1,05). (Tab. 6, 21)

5. Gewicht

Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen für $p < 0,01$ sind hochsignifikant different (F-Wert: 6,157). Innerhalb der 1. Behandlungswoche mit gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonapplikation verlieren die Tiere ca. 30 g an Gewicht. Wert bei Versuchsbeginn: 379,44 g $\pm$ 46,18; nach 7 Tagen: 436,85 g $\pm$ 36,57. Bis zum Ende der 4. Woche dauert diese Tendenz, wenn auch in geringem Maße, an (296,00 g $\pm$ 23,11). Dieser Wert liegt deutlich unter dem Wert der Kontrolltiere (335,00 g $\pm$ 22,00) nach 28-tägiger Beobachtung. Bis zum Ende der 7. Woche schwankt der Wert der Gruppe der kombinierten Behandlung um 290 g und ist mit 288,00 g $\pm$ 27,60 nach 7 Wochen deutlich geringer als das durchschnittliche Gewicht der Kontrolltiere am 56. Beobachtungstag (403,66 g $\pm$ 8,73). (Tab. 7, 22, 53; Abb. 11, 13)

b. Histometrische Befunde

1. Erythropoese

FM: Innerhalb der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe ergibt sich von Woche zu Woche der Versuchsdauer eine pe-

riodische Aufeinanderfolge von Abfall und Anstieg des pFA. Das Minimum wird nach 4 (8,10 % $\pm$ 4,43), das Maximum nach 6 Wochen (15,57 % $\pm$ 1,69) erreicht. Mit 12,00 % $\pm$ 3,00 liegt der mittlere pFA der Kontrolltiere zwischen diesen beiden Extremen.

WM: In diesem Markareal ist bei der kombiniert behandelten Gruppe die gleiche Tendenz zu beobachten, im Gegensatz zum FM mit geringeren periodischen Schwankungen. Der kleinste pFA wird nach 2 (11,77 % $\pm$ 4,23), der größte pFA nach 3 Wochen erreicht (16,15 % $\pm$ 3,7). Mit 13,27 % $\pm$ 1,93 ist der mittlere pFA der gesamten mit Benzol und Oxymetholon gleichzeitig behandelten Gruppe deutlich größer als der Wert der Kontrolltiere (11,90 % $\pm$ 1,83). (Tab. 23, 31-36)

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: Der in der 2. Woche der gleichzeitigen Benzol- und Oxymetholonbehandlung eintretende Abfall des mittleren pFA von 54,23 % $\pm$ 2,36 nach 7 Tagen auf 52,20 % $\pm$ 7,50 nach 14 Tagen geht in den darauffolgenden Wochen in einen kontinuierlichen Anstieg bis zum 49. Tag über (61,75 % $\pm$ 5,5). Die Werte der kombiniert behandelten Gruppe sind vom Ende der 4. Woche (57,15 % $\pm$ 2,18) bis zum Ende der 7. Woche deutlich größer als der mittlere pFA der Kontrollgruppe (56,67 % $\pm$ 3,45).

WM: In diesem Markareal übersteigen alle Mittelwerte der einzelnen Zeitintervalle innerhalb der simultanen Benzol- und Oxymetholonbehandlung den Wert der Kontrolltiere (49,00 % $\pm$ 2,16). Für $p < 0,05$ ist der mittlere pFA nach 6 (54,70 % $\pm$ 1,73) und 7 Wochen (60,00 % $\pm$ 5,84) Kombinationsbehandlung signifikant größer als der pFA der Kontrolltiere und für $p < 0,01$ ist der Mittelwert am 21. Tag (59,42 % $\pm$ 3,48) der Kombinationsbehandlung hochsignifikant größer als der mittlere pFA der Kontrollgruppe (Tab. 23, 31-36; Abb. 19).

3. Eosinophile Granulozyten

FM: Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen für $p < 0,01$ sind hochsignifikant different. F-Wert: 21,446. Nach einem Abfall in der 2. Behandlungswoche der gleichzeitigen Benzol- und Oxymetholonbehandlung von $3,23 \% \pm 1,29$ nach 7 auf $1,23 \% \pm 0,81$ nach 14 Tagen bleibt der mittlere pFA bis zum Ende der 6. Woche auf diesem Niveau und steigt geringgradig auf $2,18 \% \pm 1,23$ am 49. Behandlungstag an. Der mittlere pFA der Kontrolltiere ($10,10 \% \pm 1,06$) übersteigt jeden dieser Werte um ein Vielfaches.

WM: Zwischen den Varianzen der beiden Behandlungsgruppen besteht eine hochsignifikante Differenz ($p < 0,01$). F-Wert: 10,740. Der mittlere pFA der einzelnen Gruppen mit simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung liegt bei ungefähr $2,5 \%$ und ist damit deutlich kleiner als der mittlere pFA der Kontrollgruppe ($10,03 \% \pm 1,16$) (Tab. 23, 31-36, 53; Abb. 21).

4. Megakaryozyten

FM: Mit zunehmender Behandlungsdauer fällt der mittlere pFA vom Ende der 1. ($6,00 \% \pm 0,89$) zum Ende der 7. Woche ($3,23 \% \pm 2,56$) innerhalb der kombiniert mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe und ist mit seinem Endwert etwa gleich dem mittleren pFA der Kontrolltiere ($4,00 \% \pm 2,43$).

WM: Der prozentuale Flächenanteil der Megakaryozyten schwankt während der gesamten Dauer der mit Benzol und Oxymetholon kombinierten Behandlung um $4,5 \%$ und ist praktisch vom Mittelwert der Kontrolltiere ($4,43 \% \pm 1,4$) nicht verschieden (Tab. 23, 31-36).

5. Fettzellen

Die Verfettung des Femurmarks steigt unter der Behandlung mit Benzol und Oxymetholon bis zum Ende der 2. Woche auf $7,85 \% \pm 5,44$ an und ist damit deutlich größer als bei den Kontroll-

tieren ($3,23 \% \pm 1,5$). Im weiteren Verlauf sinkt der flächenmäßige Fettanteil unter diesen Wert der Kontrollgruppe: $2,40 \% \pm 0,42$ am 49. Tag der kombiniert behandelten Gruppe.

WM: Der maximale pFA der Fettzellen ist unter der simultanen Benzol- und Oxymetholonbehandlung am Ende der 1. Woche erreicht ($9,43 \% \pm 3,09$) und fällt kontinuierlich auf $3,75 \% \pm 1,17$ am 49. Behandlungstag ab, kann aber den Wert der Kontrolltiere ($2,67 \% \pm 1,46$) im Gegensatz zum FM nicht unterschreiten (Tab. 23, 31-36, 53; Abb. 24).

6. Gefäße

FM: Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen für $p < 0,05$ sind signifikant different. F-Wert: 3,101. Das Maximum des flächenmäßigen Gefäßanteils der kombiniert mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe wird nach 4 Wochen erreicht ($23,82 \% \pm 3,14$) und ist, ebenso wie alle anderen Mittelwerte, deutlich größer als der mittlere pFA der Kontrollgruppe ($14,00 \% \pm 1,18$), obwohl bis zum 49. Behandlungstag ein Abfall auf $20,25 \% \pm 4,36$ eintritt. Für $p < 0,01$ ist der mittlere pFA nach 4-wöchiger simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung hochsignifikant größer als der Mittelwert der Kontrollgruppe. Für $p < 0,01$ ist dieser nach 3 Wochen der kombinierten Behandlung ($20,92 \% \pm 3,09$) signifikant geringer als der mittlere pFA.

WM: Im Gegensatz zum FM ist im Wirbelmark der flächenmäßige Gefäßanteil jeder, zeitlich verschieden lange mit Benzol und Oxymetholon gleichzeitig behandelten Gruppe kleiner als der der Kontrolltiere ($22,00 \% \pm 2,72$). Der Mittelwert, der nach einem 2-wöchigen kontinuierlichen Abfall, am Ende der 3. Woche der kombinierten Behandlung erreicht wird ($11,92 \% \pm 1,68$), ist für $p < 0,01$ hochsignifikant different vom mittleren pFA der Kontrollgruppe. (Tab. 23, 31-36, 53)

7. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Bedingt durch den höheren flächenmäßigen Gefäß- und Fettzellanteil übersteigen die Mittelwerte der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe den mittleren pFA der Kontrolltiere ($17,23 \% \pm 2,66$). Unverkennbar ist aber die Reduktion des flächenmäßigen Nichtparenchymanteils mit zunehmender Behandlungsdauer. $29,10 \% \pm 13,90$ nach 2 Wochen, $22,65 \% \pm 4,38$ nach 7 Wochen kombinierter Behandlung. Der mittlere pFA am Ende der 4. Woche simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung ($27,80 \% \pm 4,17$) für $p < 0,05$ ist signifikant größer als der Mittelwert der Kontrollgruppe.

WM: Auch im Wirbelmark herrscht die oben beschriebene Tendenz. Während bis zum Ende der 4. Woche gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonbehandlung ($26,70 \% \pm 14,05$) die Mittelwerte - Ausnahme: 21. Behandlungstag ($17,63 \% \pm 4,85$) - den mittleren pFA der Kontrolltiere ($24,67 \% \pm 4,09$) aufgrund eines höheren flächenmäßigen Fettzellanteils übersteigen, liegen die Werte des 42. ($23,87 \% \pm 2,29$) und 49. Behandlungstages ($22,00 \% \pm 3,24$) unter diesem pFA (Tab. 23, 31-36; Abb. 15, 17).

IV. Vergleich zwischen den Befunden der mit Benzol behandelten Ratten und der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Ratten

a. Hämatologische Befunde und Gewicht

1. Erythrozyten

Die Varianzen der Behandlungsgruppen sind für $p < 0,01$ hochsignifikant different (F-Wert: 4,0911).

Die Werte vor Versuchsbeginn sind in der mit Benzol behandelten ($9,52 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,61$) und der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe nahezu gleich ($9,45 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,94$). Bei einem Vergleich der Mittelwerte der folgenden drei Behandlungswochen fällt auf, daß die Werte der mit Benzol

behandelten Gruppe mit zunehmender Versuchsdauer deutlich geringer werden als die der kombiniert behandelten Gruppe: nach 7 Tagen Benzolbehandlung ($7,48 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,46$) bzw. gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonbehandlung ($7,78 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,73$); nach 14 Tagen $6,53 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,33$ bzw. $7,18 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,52$ und nach 21 Tagen $5,44 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,62$ bzw. $7,64 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,45$. Während die Ratten eine länger als 21 Tage dauernde reine Benzolbehandlung nicht überleben (Ito 1965; Martens 1971), tritt unter der kombinierten Behandlung mit Benzol und Oxymetholon eine deutliche Erholung der Ratten ein. Nach 49-tägiger Behandlung weisen sie einen Mittelwert von $8,43 \text{ Mill./mm}^3 \pm 0,40$ auf (Tab. 13, 18, 56; Abb. 3, 4).

2. Leukozyten

Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen sind für $p < 0,01$ hochsignifikant verschieden (F-Wert: 4,8558).

In noch deutlicherer Form kommt der therapeutische Oxymetholoneffekt bei diesem Parameter zum Ausdruck. In der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe verläuft der Abfall der Leukozytenzahl/ mm^3 in wesentlich geringerem Ausmaß als bei der mit Benzol behandelten Gruppe. Nach 7-tägiger simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung beträgt der Mittelwert $8540/\text{mm}^3 \pm 2583$, der entsprechende Wert unter Benzolbehandlung liegt bei $3431/\text{mm}^3 \pm 833$, nach 14 Tagen $5371/\text{mm}^3 \pm 2349$ bzw. $2008/\text{mm}^3 \pm 245$ und nach 21 Tagen $7240/\text{mm}^3 \pm 1769$ bzw. $582/\text{mm}^3 \pm 3,5$. Oxymetholon bedingt bei der gleichzeitig mit Benzol behandelten Gruppe nach 49 Tagen einen Mittelwert ($11900/\text{mm}^3 \pm 5671$), der über dem Wert bei Versuchsbeginn liegt ($10650/\text{mm}^3 \pm 2521$), der sich also normalisiert hat (Tab. 14, 19, 56; Abb. 6, 7).

3. Hämoglobingehalt

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht für $p < 0,05$ signifikante Varianzverschiedenheit (F-Wert: 3,4544). Ausgehend von nahezu gleichen Mittelwerten bei Versuchsbeginn in der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe ($14,14 \text{ g \%} \pm 0,44$) und der mit Benzol behandelten Gruppe ($14,12 \text{ g \%} \pm 0,31$), ist der Abfall der Werte bis zum Ende der 1. Woche auf $12,71 \text{ g \%} \pm 0,60$ bzw. $12,77 \text{ g \%} \pm 0,78$ annähernd gleich groß. Nach 14 bzw. 21 Tagen Behandlung sieht man aber auch an diesem Parameter den therapeutischen Oxymetholoneffekt in der kombiniert behandelten Gruppe, bei der der Hämoglobingehalt nahezu konstant bleibt: nach 14 Tagen $12,27 \text{ g \%} \pm 0,70$ und nach 21 Tagen $12,48 \text{ g \%} \pm 1,12$. Die alleinige Benzolbehandlung führt hingegen zu einem weiteren Abfall der Mittelwerte auf $11,55 \text{ g \%} \pm 0,22$ nach 14 Tagen und $9,50 \text{ g \%} \pm 0,70$ nach 3 Wochen. Am 49. Behandlungstag ist der Hämoglobingehalt in der kombiniert behandelten Gruppe auf $13,50 \text{ g \%} \pm 0,48$ gestiegen und ist damit nur geringfügig niedriger als bei Versuchsbeginn (Tab. 15, 20, 56; Abb. 9, 10).

4. HbE

In beiden Behandlungsgruppen deutet die Zunahme des HbE auf einen stärkeren Abfall der Erythrozytenzahl/ mm^3 als des Hämoglobingehaltes mit der Behandlungsdauer hin. Gemäß dem über Erythrozytenzahl/ mm^3 und Hämoglobingehalt Gesagten mildert Oxymetholon in der kombiniert behandelten Gruppe den toxischen Benzoleffekt innerhalb der ersten 3-4 Behandlungswochen und stimuliert bis zum Ende der 7. Woche das Knochenmark derart, daß die Werte der hämatologischen Parameter bei Versuchsbeginn wieder erreicht werden.

Die vergleichbaren HbE-Werte zwischen gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonbehandlung und alleiniger Benzolbehandlung zeigen nach 7 Tagen $16,46 \text{ pg} \pm 1,56$ bzw. $17,13 \text{ pg} \pm 1,62$, nach 14 Tagen $17,18 \text{ pg} \pm 1,60$ bzw. $17,70 \text{ pg} \pm 1,64$ und nach

21 Tagen $16,34 \text{ pg} \pm 1,17$ bzw. $17,50 \text{ pg} \pm 0,70$ deutlich geringere Zunahme bei der kombiniert behandelten Gruppe gegenüber der Benzolbehandlung (Tab. 16, 21).

5. Gewicht

Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen sind für $p < 0,01$ hochsignifikant verschieden (F-Wert: 4,8730).

Da die Mittelwerte der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe ($379,44 \text{ g} \pm 46,18$) und der mit Benzol behandelten Gruppe ($404,28 \text{ g} \pm 33,21$) bei Versuchsbeginn deutlich verschieden sind, soll der Vergleich der Körpergewichtsentwicklung im Verlauf der Behandlungen anhand der Gewichtsabnahme mit der Zeit vorgenommen werden. Unter der kombinierten Behandlung mit Benzol und Oxymetholon verlieren die Tiere innerhalb von 7 Tagen durchschnittlich 33 g an Gewicht, die benzolbehandelten Tiere dagegen 51 g. Nach 14 Tagen beträgt der Gewichtsverlust gegenüber dem Gewicht bei Versuchsbeginn 58 g bzw. 86 g und nach 21 Tagen 59 g bzw. 105 g. Der Gewichtsverlust unter der Benzolbehandlung ist fast doppelt so groß wie unter der kombinierten Behandlung (Tab. 17, 22, 56; Abb. 12, 13).

b. Histometrische Befunde

1. Erythropoese

F.M.: Während bei der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe ein Abfallen und Ansteigen der pFA-Mittelwerte von Woche zu Woche stattfindet, steigt der mittlere pFA unter der Benzolbehandlung kontinuierlich an. Für $p < 0,05$ ist der mittlere pFA nach 1-wöchiger kombinierter Behandlung ($15,43 \% \pm 3,19$) signifikant größer als der entsprechende Wert nach Benzolbehandlung ($10,67 \% \pm 5,50$). Nach 2 bzw. 3 Wochen Benzolbehandlung übersteigen diese Werte ($16,70 \% \pm 5,66$ bzw. $18,15 \% \pm 11,53$) den jeweiligen mittleren pFA der kombinierten Behandlung ($12,10 \% \pm 5,70$ bzw. $14,10 \% \pm 3,09$).

WM: Auch in diesem Markareal bleibt die Tendenz der periodischen Schwankung der Werte unter gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonbehandlung erhalten, während die Benzolbehandlung zu einem steilen Anstieg des mittleren pFA vom Ende der 1. (13,47 % $\pm$ 2,04) zum Ende der 2. Woche (19,35 % $\pm$ 0,92) führt. Die entsprechenden Werte der kombiniert behandelten Gruppe sind deutlich geringer: 12,23 % $\pm$ 4,11 nach 1 Woche und 11,77 % $\pm$ 4,23 nach 2 Wochen. Gegensätzlich verhalten sich die Werte nach 3 Wochen Behandlung. Der mittlere pFA fällt unter Benzol steil ab (11,50 % $\pm$ 8,20) und der Mittelwert der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe steigt deutlich an (16,15 % $\pm$ 3,70) (Tab. 28-36).

2. Nichterythropoetisches Parenchym

FM: Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen sind für $p < 0,01$ hochsignifikant different (F.-Wert: 4,1787). Bereits am Ende der 1. Behandlungswoche ist der mittlere pFA der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe (54,23 % $\pm$ 2,36) größer als der entsprechende Mittelwert unter Benzolbehandlung (49,90 % $\pm$ 2,15). Während der Wert der kombiniert behandelten Gruppe zum Ende der 2. Woche (52,20 % $\pm$ 7,50) geringgradig abfällt, bleibt der mittlere pFA unter Benzolbehandlung konstant (49,80 % $\pm$ 3,54). In der 3. Woche setzen unter den beiden verschiedenen Behandlungsarten entgegengesetzte Verläufe ein. Der mittlere pFA der kombiniert behandelten Gruppe steigt am Ende der 3. Woche auf 56,25 % $\pm$ 7,98 an, und dieser Anstieg setzt sich kontinuierlich bis zum Ende der 7. Woche (61,75 % $\pm$ 5,50) fort. Im Gegensatz dazu fällt der Mittelwert der benzolbehandelten Gruppe auf 40,65 % $\pm$ 2,33 am Ende der 3. Woche ab.

WM: Die Varianzen der beiden Behandlungsarten sind für $p < 0,01$ hochsignifikant different (F-Wert: 4,8513). Der mittlere pFA des nichterythropoetischen Parenchyms verhält sich vom Versuchsbeginn an unter den verschiedenen Behandlungen gegensätzlich.

Die gleichzeitige Benzol- und Oxymetholonbehandlung bedingt einen Anstieg des Mittelwertes vom Ende der 1. Woche ($51,67 \% \pm 6,90$) auf $59,42 \% \pm 3,48$ am Ende der 3. Woche. Die Benzolapplikation führt zum Abfall des Mittelwertes von $46,87 \% \pm 2,50$ nach 7-tägiger Behandlung auf $33,70 \% \pm 4,24$ am 21. Behandlungstag. Mit $60,00 \% \pm 5,84$ hat der mittlere pFA am 49. Tag der gleichzeitigen Benzol- und Oxymetholonbehandlung den Wert nach 3 Behandlungswochen geringgradig überstiegen. Nach 3-wöchiger kombinierter Behandlung und Benzolbehandlung sind die Mittelwerte für $p < 0,01$ hochsignifikant verschieden (Tab. 28-36, 56; Abb. 18, 19).

3. Eosinophile Granulozyten

FM: In den ersten beiden Behandlungswochen ist die sinkende Tendenz des flächenmäßigen Anteils der eosinophilen Granulozyten unter den verschiedenen Behandlungsarten weitgehend gleich. Sowohl der mittlere pFA der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe sinkt vom Ende der 1. ($3,23 \% \pm 1,29$) zum Ende der 2. Woche ($1,23 \% \pm 0,81$) als auch der Mittelwert der mit Benzol behandelten Gruppe ($2,47 \% \pm 1,08$) bzw. ($2,30 \% \pm 0,0$), wenn auch in geringerem Maße. In der 3. Woche sinkt jedoch unter der Benzolbehandlung der mittlere pFA nahezu auf Null ab, während er in der kombiniert behandelten Gruppe bis zum Ende der 6. Woche um $1,4 \%$ geringgradig schwankt und am 49. Behandlungstag auf $2,18 \% \pm 1,23$ angestiegen ist. Für $p < 0,01$ ist der mittlere pFA nach 1 Woche kombinierter Behandlung hochsignifikant größer als der entsprechende Mittelwert der Benzolbehandlung.

WM: Der toxische Benzoleffekt führt innerhalb der 3-wöchigen Benzolbehandlung zum Absinken des mittleren pFA auf Null. Im Gegensatz dazu sinkt der flächenmäßige Anteil unter der simultanen Benzol- und Oxymetholonapplikation vom Ende der 1. ($3,31 \% \pm 1,35$) zum Ende der 2. Woche ($1,77 \% \pm 1,29$) ab und pendelt sich im weiteren Verlauf auf einen pFA um 2% ein (Tab. 28-36; Abb. 21, 22).

4. Megakaryozyten

FM: Am Ende der 1. Behandlungswoche ist der flächenmäßige Anteil dieses Parameters in der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe ($6,00 \% \pm 0,89$) nahezu gleich dem mittleren pFA bei Benzolbehandlung ($5,77 \% \pm 2,01$). Mit zunehmender Versuchsdauer zeigt sich unter der Benzolbehandlung ein stärkeres Absinken des mittleren pFA als bei der kombiniert behandelten Gruppe ($4,00 \% \pm 0,99$ nach 14 Tagen bzw. $2,15 \% \pm 1,20$ nach 21 Tagen, entsprechend $5,33 \% \pm 0,85$ bzw. $3,65 \% \pm 1,30$). Bis zum Ende der 7. Woche kombinierter Benzol- und Oxymetholonbehandlung sinkt der Mittelwert nur geringfügig ab ($3,23 \% \pm 2,56$).

WM: In noch stärkerem Maß als im FM wird der flächenmäßige Anteil der Megakaryozyten unter der Benzolbehandlung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer geringer: $6,90 \% \pm 1,93$ nach 7 Tagen; $1,85 \% \pm 0,21$ nach 21 Tagen. Die entsprechenden Werte der kombiniert mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe zeigen im Gegensatz dazu eine geringfügige Zunahme des mittleren pFA: $4,23 \% \pm 1,37$ nach 7 Tagen; $4,58 \% \pm 2,11$ nach 21 Tagen. Der Wert am 49. Tag kombinierter Behandlung ($4,18 \% \pm 1,02$) ist nahezu identisch mit dem nach 1 Woche (Tab. 28-36).

5. Fettzellen

FM: Die Werte der beiden Behandlungsgruppen sind in den ersten beiden Wochen nahezu gleich. Es ergab sich ein Anstieg vom Ende der 1. ($4,23 \% \pm 3,00$) zum Ende der 2. Woche ($7,43 \% \pm 7,23$) unter der simultanen Benzol- und Oxymetholonbehandlung, ebenso unter der Benzolbehandlung: $4,57 \% \pm 1,86$ bzw. $7,85 \% \pm 5,44$. Am Ende der 3. Woche hat die kombiniert behandelte Gruppe einen mittleren pFA von $3,58 \% \pm 1,36$ erreicht und ist damit in stärkerem Maße abgefallen als die mit Benzol behandelte Gruppe ($5,00 \% \pm 0,42$). Die fallende Tendenz hält unter gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonapplikation an und erreicht am 49. Behandlungstag $2,40 \% \pm 0,42$.

WM: Unter den verschiedenen Behandlungen verhält sich der flächenmäßige Anteil der Fettzellen gegensätzlich. Bei gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonapplikation sinkt er vom Ende der 1. Woche ($9,43 \% \pm 3,09$) über $5,70 \% \pm 3,46$ am Ende der 3. Woche, auf $3,75 \% \pm 1,17$ am Ende der 7. Woche ab. Im Gegensatz dazu steigt er bei Benzolbehandlung von $3,23 \% \pm 1,36$ nach 1 Woche auf $16,15 \% \pm 15,77$ nach 3 Wochen an (Tab. 28-36 Abb. 23, 24).

6. Gefäße

FM: In beiden Behandlungsgruppen ist vom Ende der 1. bis zum Ende der 3. Woche ein Anstieg des mittleren pFA zu verzeichnen, der in der benzolbehandelten Gruppe durch den Mittelwert am Ende der 2. Woche unterbrochen wird ($17,00 \% \pm 1,41$). Der flächenmäßige Anteil der Gefäße ist sowohl nach 7 Tagen Benzolbehandlung ($26,80 \% \pm 4,62$) als auch nach 21 Tagen ($29,15 \% \pm 6,86$) um jeweils ungefähr 10 % höher als im FM der gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe: $16,77 \% \pm 3,06$ bzw. $20,92 \% \pm 3,09$. Der mittlere pFA bleibt bis zum 49. Tag der simultanen Benzol- und Oxymetholonbehandlung auf dem 20 %-Niveau. Für $p < 0,01$ sind die Mittelwerte nach 1-wöchiger gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonbehandlung und 1-wöchiger Benzolbehandlung hochsignifikant different.

WM: Der mittlere pFA sinkt bei beiden Gruppen in den ersten 3 Wochen in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer deutlich ab. Nach 7 Tagen simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung $19,10 \% \pm 2,59$, nach 21 Tagen $11,92 \% \pm 1,68$, entsprechend $25,43 \% \pm 3,67$ bzw. $15,15 \% \pm 2,62$ bei Benzolbehandlung. Dabei ist der flächenmäßige Gefäßanteil der mit Benzol behandelten Gruppe um jeweils ungefähr 5 % größer als der der kombinierten behandelten Gruppe. Der mittlere pFA beträgt in dieser Gruppe nach 7 Wochen $18,25 \% \pm 4,22$. Für $p < 0,05$ ist der Mittelwert nach 1-wöchiger simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung signifikant geringer als der nach 1-wöchiger Benzolbehandlung (Tab. 28-36).

7. Nichtparenchymatöse Strukturen

FM: Der flächenmäßige Anteil nichtparenchymatöser Strukturen nimmt unter der Benzolbehandlung vom Ende der 1. (31,37 % $\pm$ 6,21) zum Ende der 3. Woche (38,80 % $\pm$ 13,0) zu, bedingt durch den zunehmenden Gefäß- und Fettzellanteil und das Auftreten von Blutungen. Er liegt damit deutlich über den entsprechenden Werten bei gleichzeitiger Benzol- und Oxymetholonbehandlung (21,10 % $\pm$ 6,24 nach 1 Woche und 24,50 % $\pm$ 4,43 nach 3 Wochen), wo auch eine geringere Zuwachsrates zu verzeichnen ist. Mit 29,10 % $\pm$ 13,90 nach 2 und 27,80 % $\pm$ 4,17 nach 4 Wochen kombinierter Behandlung sinkt der mittlere pFA nach 7 Wochen auf 22,65 % $\pm$ 4,38 ab und erreicht damit nahezu einen Wert wie nach 1-wöchiger simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung.

WM: Die Varianzen der beiden Behandlungsgruppen sind für $p < 0,01$ hochsignifikant different (F-Wert: 4,0738). Der mittlere pFA der mit Benzol behandelten Gruppe hält sich in den ersten beiden Wochen bei 29,6 % und steigt, bedingt durch einen hohen Anteil an Ödemseen, zum Ende der 3. Woche (52,95 % $\pm$ 12,23) steil an. Im Gegensatz dazu sinkt der Mittelwert der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Gruppe von 28,53 % $\pm$ 4,97 nach 7 Tagen auf 17,63 % $\pm$ 4,85 nach 21 Tagen. Sprunghaft ist er nach 28 Tagen auf 26,70 % $\pm$ 14,05 angestiegen und nach 49 Tagen simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung auf 22,00 % $\pm$ 3,24 gesunken (Tab. 28-36, 56; Abb. 14-17).

E. Diskussion

I. Die hämato- und myelotoxischen Effekte des Benzols, ihre histomorphologischen Auswirkungen und die zugrundeliegenden pathogenetischen Zusammenhänge.

a. Wirkungsmechanismen des Benzols im Intermediärstoff- wechsel unter besonderer Berücksichtigung der hämato- poetischen Knochenmarkszellen

Für das Verständnis der Benzolwirkungen ist eine kurze Zusammenfassung der heutigen Kenntnisse von den metabolischen Wirkungsmechanismen des Benzols erforderlich. Diese Übersicht ist außerdem für die vergleichende Betrachtung der Wirkungs-orte von Hämatopoese-stimulierenden Substanzen bedeutsam. Die Erläuterungen der Zusammenhänge sind unsere Denkmodelle, die als Diskussionsbeiträge Anstoß zu weitergehender experimenteller Klärung geben könnten.

Die hämato- und myelotoxische Benzolwirkung ist seit der ersten Fallbeschreibung von SANTESSON (1897) Inhalt zahlreicher klinischer Berichte gewesen (DELORE et al. 1928; DULONG DE ROSNAY 1950; GALAVOTTI et al. 1950; GARNIER et al. 1942/43; MCLEAN 1960; POINSON et al. 1954; RACHNER 1944; SCOTT et al. 1959; SELLING 1911; TARCEFF et al. 1963 u.a.) und im Tierexperiment bestätigt worden (FERGUSON et al. 1933; ITC 1964; KOIKE et al. 1959; LATTA et al. 1941; LIGNAC 1933; MARTENS 1971; MATSUSHITA 1966; SCHILLOWA 1933; SELLING 1911; STEINBERG 1949; WEISKOTTEN et al. 1915/1916). Als Ursache wurden die Mitoseinhibition (ITO 1964; KOIKE et al. 1959; LATTA et al. 1941; MATSUSHITA 1966; STEINBERG 1949) oder eine direkte cytotoxische Wirkung angesehen (SELLING 1911; WEISKOTTEN et al. 1915/16). STEINBERG (1949) diskutierte als Wirkungsmechanismus der Mitoseinhibition eine Zerstörung des Kerns oder eine Veränderung der Interzellularsubstanz. MATSUSHITA (1966) nahm aufgrund der von ihm beobachteten degenerativen und destruktiven Veränderungen der hämatopoetischen Zellen des Rattenknochenmarkes nach subkutaner Benzolapplikation und versuchter therapeutischer Besserung mittels chemischer Substanzen eine Inhibition des Nukleoproteinstoff-

wechsels und der Nukleinsäuresynthese an.

Experimentell wiesen SPECK et al. (1966) mit ^3H -markiertem Thymidin eine Blockierung der DNS-Synthese im basophilen und polychromatischen Erythroblasten nach. Innerhalb der Granulozytopoese war eine derartige Blockierung auf der Stufe des Myelozyten faßbar. Den letztgenannten Befund erhoben auch BOJE et al. (1970) und diskutierten einen Einfluß auf den Thymidin-resp. Thymidilatstoffwechsel, nahmen aber als wahrscheinlicher eine direkte DNS-Synthese-Störung und einen Eingriff in den Steuerungsmechanismus der Zelldifferenzierung an.

Einen wichtigen Ausgangspunkt für die Interpretation der morphologischen Veränderungen an Zellen stellten die Untersuchungen von JONEK et al. (1966 und 1967) über das Verhalten von Leber- und Nierenenzymen bei Benzolintoxikation dar. Sie beobachteten einen Aktivitätsabfall der mitochondrialen ATPase- und Succinat-Dehydrogenase-Aktivität; Enzyme, die für Atmung, oxydative Phosphorylierung und Citratzyklus, und damit für den Energiestoffwechsel des Organismus essentiell sind. Als kompensatorischen Mechanismus zur Energiegewinnung nach Blockierung der Atmung sahen JONEK et al. (1967) den beobachteten Anstieg der NADH_2 -Tetrazolium-Reduktase-Aktivität an. JONEK et al. (1966 und 1967), LASSOTA (1959) und VORBRODT (1959) stellten eine Aktivitätsabnahme der alkalischen Phosphatase fest. BIONDI (1956) beschrieb diesen Befund bei Leukozyten, ROZERA (1960) bei Erythrozyten. Die alkalische Phosphatase ist am aktiven Transport verschiedener Substanzen durch die Zellmembran beteiligt, ebenso wie die membranelle ATPase, deren Aktivitätsminderung von NOVIKOFF et al. (1961) beschrieben wurde.

Für die mitochondrialen Enzymblockierungen durch Benzol wurden zwei Mechanismen diskutiert (IKEDA 1964; JONEK et al. 1966/1967): die Inaktivierung der aktiven SH-Gruppen der Enzyme, sowie eine direkte Schädigung der Mitochondrienmembran. Für den ersten Angriffspunkt spricht die Inaktivierung der an die Teilungsspindelfasern gebundenen ATPase-Aktivität (RAPOPCRT 1969) sowie der Succinatdehydrogenase. Die Blockierung des aktiven SH-Zentrums der Spindelfaser gebundenen ATPase führt möglicherweise zu der von KOIKE et al. (1959) beobachteten gestörten und verzögerten Retraktion der Chromosomen in die Tochterzellen. Eine Stütze für diese Interpretation stellt MATSUSHITA (1966) Beobachtung dar, wonach durch Applikation von Gluthation an benzolvergiftete Ratten die chromosomalen Störungen in der Metaphase und die toxischen Veränderungen am Spindelapparat in hämatopoetischen Knochenmarkszellen verhindert werden konnten. Diese Effekte führte MATSUSHITA (1966) auf den Schutz der aktiven SH-Gruppen vor Oxydation zu S-S-Gruppen durch Gluthation zurück. Als Ausdruck der direkten Membranschädigung sind u.U. die elektronenmikroskopischen Bilder von geschwollenen Mitochondrien mit

irregulärer Cristaanordnung und verminderter Matrixdichte (Ito 1965) anzusehen. Ursächlich könnte die Anreicherung des gut lipoidlöslichen Benzols in den Membranlipiden von Bedeutung sein.

Für die Membranschädigung der Lysosomen spricht die Aktivitätszunahme der sauren Phosphatase, die neben anderen lysosomalen Enzymen für die degenerativen und autolytischen Veränderungen von Parenchymzellen verantwortlich gemacht wurde. (JONEK et al. 1966 und 1967).

JANNACONE et al. (1959) beschrieben nach Versuchen mit benzolvergifteten Ratten eine vermehrte Synthese und Ausschüttung von ACTH, LTH, STH und TSH in der Adenohypophyse, während FSH und ICSH vermindert synthetisiert und abgegeben wurden. Entsprechende Veränderungen der Synthese- und Inkretionsleistung fanden sie an den Erfolgsorganen dieser z.T. glandotropen Hormone. Die Schilddrüse, die Nebennierenrinde und das Nebennierenmark zeigten deutlich erhöhte Funktionsaktivität. Im Hoden stand die Blockierung der Metaphase bei den Spermatozyten I. und II. Ordnung und die degenerative Verfettung der Leydigischen Zellen im Vordergrund.

Die Hemmung der Zellatmung unter Benzol, von ESTES (1958) an polymorphkernigen Leukozyten, von HESS (1935) an Lebergewebe nachgewiesen, sowie die Hemmung des Citratzyklus über den u.a. die Energiegewinnung aus Fetten läuft, führen zu einer hochgradigen Steigerung von aerober und anaerober Glykolyse (HESS 1935), nach WARBURG (1926) ein Ausdruck der Zellschädigung. Auf die Dauer gesehen führt dieser Mechanismus zu einer völlig unzureichenden Energieversorgung, die z. T. die mit der Behandlungszeit zunehmenden und morphologisch sichtbaren degenerativen Veränderungen an Zellen erklärt, ebenso wie den starken Gewichtsverlust der Tiere. Der gesteigerte Glucosebedarf durch die Glykolyse wird einmal über die Stimulierung der von JANNACONE et al. (1959) beschriebenen Hormonaktivitäten unter Benzol gedeckt:

1. Glykogenolyse in der Leber (JONEK et al. 1966) und im Muskel über die gesteigerte Synthese von 3', 5'-AMP, welches die Synthese von Phosphorylase a induziert. Adrenalin, Thyroxin, Trijodthyronin und ACTH wirken auf diese Weise.
2. Steigerung der Gluconeogenese aus Aminosäuren durch die Glucocorticoide (= Eiweißkatabolismus);

zweitens durch die direkte Aktivitätssteigerung der Glucose-6-phosphatase (JONEK et al. 1966), die den größten Teil des über den Cori-Zyklus resynthetisierten Glucose-6-phosphates zu freier Glucose umsetzt und eine Resynthese von Glykogen praktisch unterbindet. Glucose und freies Phosphat hemmen ihrerseits die Atmung und fördern die Glykolyse (RAPPOPORT 1969).

Besonders stark werden von der Intoxikation schnellproliferierende Zellsysteme, wie z.B. das blutbildende Knochenmark betroffen, wobei als fördernder Faktor für die Intoxikationswirkung je nach Fettgehalt, die bis zu 20fache Anreicherung von Benzol im Knochenmark gegenüber dem Blut angegeben wurde (SCHRENK et al. 1941). Die Benzolwirkungen betreffen auch die entgiftenden Enzyme der Lebermikrosomen (BROWNING 1965). Als toxische Phase bezeichnete sie Oxydation, Reduktion und Hydrolyse zu den Abbauprodukten Phenol, Quinol, Pyrokatechol, Hydroxyquinol, Mucon- und Mercaptursäure, die über Glucuroidierung und Sulfatierung entgiftet werden (= un-toxische Phase) (WILLIAMS 1959). GABOR (1959) beschrieb bei chronischer Benzolintoxikation einen zunehmenden Aktivitätsabfall der Katalase im Blut, während die Peroxidaseaktivität anstieg. Bei steigenden Benzoldosen sank auch die Peroxidaseaktivität, gedeutet als Ausdruck der Erschöpfung der Entgiftungsmöglichkeiten und Eintritt morphologischer Schäden, nachdem sich die Enzyme initial funktionell adaptiert hatten, was auch DE FRANCISCIS et al. (1947) an Erythrozyten nachweisen konnten.

Nach Entspeicherung der organischen Schwefelbestände für Konjugationsreaktionen unter Benzol beschrieben MORELLI (1959) und PAOLINO et al. (1961) eine Aktivitätsabnahme der Häm-Synthetase des Eisen-einbauenden Enzyms in das Protoporphyrinogen, sowie der Enzyme der Folsäuresynthese. Folsäure ist als "aktive Ameisensäure" für die Purinsynthese essentiell, und der Mangel erklärt die von NOESKE und MARTENS (1972) beobachteten megaloblastären Zellelemente im Knochenmark bei Benzolintoxikation. In vitro konnten ABBOT et al. (1955 und 1957) eine Blockierung der Hämsynthese durch Benzol und seine Homologen nachweisen. TRUHAUT et al. (1959) beobachteten mittels ^{59}Fe -Markierung je nach Knochenmarkszustand - Hyper oder Hypoplasie - eine Zu- oder Abnahme der Hämoglobinsynthese und deuteten den in jedem Fall auftretenden peripheren Erythrozyten- und Hämoglobinabfall als Ausdruck in-effektiver Erythropoese.

Darunter ist eine sofortige Elimination der im Übermaß produzierten defekten Erythrozyten durch das RES zu verstehen. Darin liegt die Begründung für die von uns beobachtete Hämosiderose in Milz, Leber und Nieren unserer Ratten, die SCHILLOWA (1933), KOHLI et al. (1967) und MATSUSHITA (1966) ebenfalls beschrieben haben. TRUHAUT et al. (1959) und VILLIANI et al. (1960) sahen den Angriffspunkt des Benzols an den Erythroblasten, die infolge toxischer Läsionen

1. vermehrt phagozytiert wurden,
2. eine deutlich verminderte Eisenutilisation zeigten,
3. pathologisch veränderte Erythrozyten hervorbrachten, so daß sie gleichfalls vermehrt phagozytiert wurden.

Eine direkte Beeinflussung der physiko-chemischen Eigenschaften des Hämoglobins durch Benzol, im Sinne einer reduzierten Sauerstoffaffinität, Abschwächung der Häm-Häm-Wechselwirkung und einer Lockerung der Häm-Protein-Bindung wurde von LAMPE et al. (1970) festgestellt. Verantwortlich dafür ist die Lockerung des Häm-Protein-Kontaktes durch Benzol über eine π -Donor-Akzeptor-Beziehung (CANN 1967 und 1969) und eine indirekte elektronische Wechselwirkung zwischen dem Porphyrin-Liganden Benzol und Eisen. Daß Benzol auf diesem Weg in die Atmungskette auf der Stufe des Elektronentransporters durch die Cytochrome, mit Häm und Hämin als prosthetischer Gruppe (CARLSON 1967) eingreifen könnte, ist ein Denkmodell, das durch die experimentell nachgewiesene Wechselwirkung zwischen Benzol und freiem Hämin bzw. Porphyrin (CANN 1967) gestützt wird.

D. Histologische und histometrisch quantifizierte
Veränderungen am hämatopoetischen Organ.

Die myelotoxische Benzolwirkung besteht nach unseren histologischen und histometrischen Befunden in einer verschieden starken Reduktion des Knochenmarkparenchyms mit entsprechender Ausbreitung von Ödemen, Blutungen und Fettgewebe, sowie einer initialen hochgradigen Sinusektasie, wie es auch von anderen Untersuchern beschrieben wurde (ITO 1965; KOIKE et al 1959; LATTI et al. 1941; MARTENS 1971; MATSUSHITA 1966; SCHILLOWA 1933; SELLING 1911; STEINBERG 1949). Die Frage, ob eine direkte cytotoxische Wirkung, oder die an der Zellregeneration und -proliferation angreifende Wirkung des Benzols bei diesen Schäden im Vordergrund steht, würde unterschiedlich beantwortet (KOIKE et al. 1959; LATTI et al. 1941; MATSUSHITA 1966; NOESKE et al. 1972; SELLING 1916; WEISKOTTEN et al. 1915/1916). Wie aber in dem vorausgehenden, den biochemischen Aspekten gewidmeten Abschnitt gezeigt werden konnte, sind beide Hauptwirkungen von Bedeutung. Die voneinander abweichenden Beurteilungen dieses Problems sind nicht zuletzt auf verschiedene Dosierung, Applikationsart, Intoxikationsdauer und individuelle Disposition zurückzuführen.

Elektronenmikroskopische Befunde bei Benzolintoxikationen liegen nur in sehr geringer Zahl vor. ITO (1966) fand besonders bei Myeloblasten, Myelozyten und Proerythroblasten einen Verlust der Nucleoli Orte der rRNS-Synthese und - damit verbunden - an freien Ribosomen, während bei den Metamyelozyten, stab- und ringkernigen Leukozyten eine Zunahme dieser Strukturen festzustellen war. Geschwollene Mitochondrien mit irregulärer Cristastruktur und Abnahme der Matrixdichte, sowie Dilatation der Membransysteme von rER, sER und der Golgiapparate waren weitere Folgen der Intoxikation. Die spezifischen Granula von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten zeigten vor der Ausstoßung ihrer Matrix Schwellung und Vakuolisierung, wie es von RÖHLICH et al. (1971) bei den Mastzellen auch beobachtet wurde. Unsere Befunde, daß Mastzellen und eosinophile Granulozyten völlig aus dem Knochenmarksbild verschwinden - BROWNING (1965), ITO (1965), MARTENS (1971), WIRTSCHAFTER et al. (1960) - lassen sich durch diese Ergebnisse erklären,

zumal diese Zellen bei toxischen Membranschäden nicht mehr in der Lage sind, die Granula zu ersetzen (RÖHLICH et al. 1971). Hinzu kommt, daß diese Zellen selbst durch die Ausreifungsstörung, die auch alle übrigen Knochenmarkszellen betrifft, nur noch vermindert oder gar nicht mehr produziert werden (SPECK et al. 1966). Bei den Erythroblasten und ausgereiften Leukozyten stellte ITO (1965) eine Homogenisierung des Kernplasmas mit Chromatinkondensation fest. Die Retikulozyten zeigten eine starke Vermehrung von rER und Mitochondrien.

Lichtmikroskopische Kernveränderungen betreffen vor allem die teilungsaktiven hämatopoetischen Zellen, wobei die Meinungen über eine besonders starke Schädigung der Erythropoese (ITO 1965; KOIKE et al. 1959; MARTENS 1971; MERKER 1962; NOESKE et al. 1972; SCHILLOWA 1933), oder der Granulozytopoese (FERGUSON et al. 1933; LATTÄ et al. 1941; MATSUSHITA 1966; McLEAN 1960; SELLING 1911; LATTÄ et al. 1941; SPECK et al. 1966; STEINBERG 1949; WIRTSCHAFTER et al. 1960) auseinander gehen. Die verschiedenartigsten Chromosomenabberationen wurden beobachtet, so Chromosomenbrüche von HARTWICH et al. (1969), MATSUSHITA (1966), PHILIP et al. (1970) und RONDANELLI et al. (1961 und 1970), Polyploidie von MATSUSHITA (1966), PHILIP et al. (1970, VIGLIANI et al. (1964), irreguläre und verwaschene Chromosomen von KOIKE et al. (1959), MATSUSHITA (1966) und PHILIP et al. (1970) und Chromosomenverklumpungen von ITO (1965), LATTÄ et al. (1941) MARTENS (1971), MATSUSHITA (1966) und Speck et al. (1966).

Die Zahl der Mitosen im Knochenmark ^{wurde} von den meisten Beobachtern zu Beginn der Intoxikation gering erhöht gefunden; mit zunehmender Versuchsdauer trat aber eine deutliche Reduktion der Mitosen mit verlängerter Mitosedauer ein (ITO 1965; MATSUSHITA (1966); MARTENS (1971), BROWNING (1965), MOESCHLIN (1964), was wir ebenfalls beobachteten. RONDANELLI et al. (1961), VIGLIANI et al. (1964) und MERKER (1962) beschrieben Mitosestörungen innerhalb der Meta- und Anaphase vom Colchizintyp, während MATSUSHITA (1966), McLEAN (1941) und ZEYER et al. (1961) Mitosestörungen vom radiomimetischen Typ betonten. Verzögerte und gestörte Retraktion der Chromosomen in die Tochterzellen beobachteten KOIKE et al. (1959) und MATSUSHITA (1966). Die Kerne erschienen z. T. fragmentiert (FERGUSON et al. 1933; ITO 1965; KOIKE et al. 1959; LATTÄ et al. 1941; SCHILLOWA 1933) und zeigten bei längerdauernder

Intoxikation teilweise Karyolysis (ITO 1965; KOIKE et al. 1959; MATSUSHITA 1966; STEINBERG 1949). Ähnliche Befunde konnten wir in Form von Kernballonisierung, -blähung, scholligem Kernzerfall, sog. Hämatoxylinkörperchen, und gestörten Mitosefiguren erheben. Das Zytoplasma, besonders von Erythroblasten, zeigte mit zunehmender Versuchsdauer verstärkte Basophilie, wobei von FERGUSON et al. (1933), ITO (1965), LATTI et al. (1941), LUDWIG et al. (1962), MATSUSHITA (1966) u. SCHILLOWA (1933) noch eine Vakuolisierung und toxische Verfettung gefunden wurden.

Die Zahl der kernhaltigen Zellen/mm³ des Knochenmarks wurde im Tierexperiment von den meisten Autoren erniedrigt gefunden (FERGUSON et al. 1933; ITO 1965; KOIKE et al. 1959; LATTI et al. 1941; MARTENS 1971; MATSUSHITA 1966; SCHILLOWA 1933). Das hämatopoetische Knochenmark wies jedoch, abhängig von Dauer und Schwere der Intoxikation und der individuellen Disposition, alle Zustände von Aplasie bis Hyperplasie auf, was DEGOWIN (1953), McLEAN (1960), LUDWIG et al. (1962), MERKER (1962), MOESCHLIN (1962 und 1964), ROHR (1960), SCOTT et al. (1959), TARCEFF et al. (1963) und VIGLIANI et al. (1964) am menschlichen Knochenmarksbefund bestätigten. Für die Erythro- und Leukopoese wurde von DEGOWIN (1963), KOHLI et al. (1967), MATSUSHITA (1966), MERKER (1962), MOESCHLIN (1962 und 1964), MOESKE et al. (1972), ROZERA et al. (1960) und SPECK et al. (1966) eine Reifungsstörung festgestellt, die von SPECK et al. (1966) besonders auf der Stufe des basophilen Erythroblasten bzw. Myelozyten, von BOJE et al. (1970) beim Myelozyten lokalisiert und auf eine Blockierung der DNS-Synthese zurückgeführt werden konnte. Es lassen sich damit, die von DEGOWIN (1963), KOIKE et al. (1959), LATTI et al. (1941), SCHILLOWA (1933), LUDWIG et al. (1962) und WIRTSCHAFTER et al. (1960) beobachteten relativen Myelozytenanstiege im Knochenmark erklären. Widersprüchliche Aussagen

bezüglich der Reduktion bzw. dem Anstieg der polychromatischen Erythroblasten finden sich bei KOIKE et al. (1959) und MATSUSHITA (1966), die die Zahl dieser Zellen erniedrigt fanden, während LATTI et al. (1941) eine Zunahme beschrieben. Die Proerythroblasten fanden KOIKE et al. (1959) erhöht, bei gleichzeitiger Verringerung der Myeloblasten die BOJE et al. (1970) und MATSUSHITA (1966) bestätigten. Eine Linksverschiebung der Granulozytopoese beschrieben BOJE et al. (1970), MARTENS (1971) und MOESCHLIN (1964). Unsere Befunde zeigten bezüglich der Erythropoese ein gegensätzliches Verhalten der Tiere, was mit der individuellen Disposition erklärt werden muß, und von anderen Untersuchern bestätigt wurde (BROWNING 1965; ITO 1965; KOIKE et al. 1959; LATTI et al. 1941; PHILIP et al. 1970). BROWNING (1965) wies in diesem Zusammenhang auf die individuell verschiedene Entgiftungsfähigkeit hin, und CORNISH et al. (1965) konnten deren Abhängigkeit vom Ernährungszustand nachweisen. SCHRENK et al. (1941) betonten die zentrale Rolle des Fettgehaltes von Geweben und Organen für die Absorption, Verteilung und Elimination von Benzol. Es erscheint nicht verwunderlich, daß das blutbildende Knochenmark der verschiedenen Ratten uneinheitlich auf eine konstante Benzoldosis reagiert, wenn man den stark variierenden Fettzellanteil am Knochenmark bei normalen Ratten beachtet (HARRIS et al. 1957). Bei unseren Ratten schwankte er bei den Kontrollen zwischen 1 und 5 % des pFA.

ROHR (1960) beschrieb als Folgen der Benzolintoxikation u.a. die aplastische und pseudoaplastische Anämie. Bei Tier Nr. 66 fanden wir einen stark erniedrigten pFA der Erythropoese, und bei Tier Nr. 67 eine Steigerung des flächenmäßigen Anteils nach 3-wöchiger Intoxikation. Beide Tiere zeigten während dieser Zeit eine nahezu gleiche signifikante Abnahme von Erythrozytenzahl/ mm^3 und Hämoglobingehalt, und wir nehmen an, daß es sich bei Tier Nr. 66 um eine Hypoplasie, bei Nr. 67 um eine Pseudohyperpalsie der Erythropoese gehandelt hat. Neben der Ausreifungsstörung war die benzolinduzierte Hämolyse (BOJE et al.

1970; BROWNING 1965; LUDWIG et al. 1962; MATSUSHITA 1966; SCOTT et al. 1959) an der Entstehung der von uns beobachteten Anämie beteiligt, deren Ursache LATTA et al. (1941) und MATSUSHITA (1966) in einer Abnahme der osmotischen Resistenz der Erythrozyten experimentell nachwiesen. Ineffektive Erythropoese mit vermehrter Phagozytose der defekten Erythrozyten im RES (TRUHAUT et al. 1959) und benzolinduzierte Hämolyse führten unserer Ansicht nach zur Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit, wie sie BOJE et al. (1970), BROWNING (1965) und KOHLI et al. (1967) mittels ^{51}Cr -Markierung gefunden haben. Die Abnahme der Erythrozytenzahl/mm³ von 9,52 Mill./mm³ $\pm$ 0,61 bei Versuchsbeginn auf 5,44 Mill./mm³ $\pm$ 0,62 nach 21 Tagen - war bei den Versuchstieren wesentlich stärker als die des Hämoglobingehaltes - von 14,12 g% $\pm$ 0,31 bei Versuchsbeginn auf 9,50 g% $\pm$ 0,70 nach 21 Tagen - was zum Anstieg des HbE bis auf 17,5 pg $\pm$ 0,70 führte, den auch MERKER (1962) und BROWNING (1965) bei Benzolvergiftung sahen.

Bei unseren Tieren war die Granulozytopoese stärker geschädigt als die Erythropoese. Der pFA der Granulozytopoese sank in beiden Markarealen deutlich ab - im FM von 49,90 % $\pm$ 2,15 auf 40,65 % $\pm$ 3,54; im Mi von 46,87 % $\pm$ 2,50 auf 33,70 % $\pm$ 4,24 - und war von den Werten der Kontrolltiere - FM: 56,57 % $\pm$ 3,45; Mi 49,00 % $\pm$ 2,16 - hochsignifikant verschieden. Wir führen den Unterschied im Schädigungsmaß zwischen Erythro- und Granulozytopoese auf die größere Proliferationsrate der Granulozytopoese zurück, sowie auf eine stärkere Toxizität des Benzols auf die sehr stoffwechselaktiven Leukozyten, aufgrund seiner Angriffspunkte im Energiestoffwechsel. Die Abnahme der Leukozyten ging nicht parallel mit der Reduktion der Granulozytopoese im Knochenmark. Die absolut größte Reduktion der Leukozytenzahl/mm³ fand in den ersten vier Behandlungstagen statt - von 10627/mm³ $\pm$ 1349 auf 4632/mm³ $\pm$ 1056 - dagegen sank der pFA der Granulopoese im Knochenmark am stärksten in der dritten Behandlungswoche, im FM von 49,30 %

$\pm 3,54$ auf $40,65 \% \pm 2,33$, im WM von $45,65 \% \pm 5,15$ auf $33,70 \% \pm 4,24$. Verantwortlich dafür sind unserer Ansicht nach eine verringerte Leukozytenlebensdauer durch direkte cytotoxische Benzolwirkung auf die sehr stoffwechselaktiven Zellen (KOIKE et al. 1959; LATTA et al. 1941; MATSUSHITA 1966; RAPOPORT 1969), die Mitoseinhibition und Reifungshemmung der granulocytopoetischen Zellen (BOJE et al. 1970; BROWNING 1965; MATSUSHITA 1966; SPECK et al. 1966), eine zeitlich versetzt eintretenden Aktivierung der von BOLL (1966) angegebenen 50 % ruhenden Granuloblasten im Knochenmark der Ratte mit Zunahme der isoheteroplastischen und isohomoplastischen Teilungen, was zu einem geringen Abfall der Leukozyten vom 4. bis 14 Tag und der Granulozytopoese innerhalb der ersten 14 Tage führte. In der dritten Behandlungswoche wirkte sich der proliferations- und direkt cytotoxischer Benzoleffekt in einer signifikanten Reduktion des Parenchyms aus, da die Kompensationsmöglichkeiten infolge der Schäden in DNS- und RNS-Synthese, Intermediär, und Energiestoffwechsel und an den detoxikierenden Enzymen erschöpft waren.

Bei der deskriptiven Auswertung der histologischen Schnitte fanden wir eine stärkere Schädigung der Lympho- als der Granulozytopoese. Da wir dieses Ergebnis nicht quantifiziert haben, können wir keine Stellung zu den Befunden von ITO (1965), KOIKE et al. (1959) LATTA et al. (1941), MATSUSHITA (1966) und WEISKOTTEN et al. (1919) beziehen, die eine relative Lymphopenie beschrieben, im Gegensatz zu BROWNING (1965), MERKER (1962) und SELLING (1911), die von einer relativen Lymphozytose sprachen. Mit zunehmender Behandlungsdauer fiel uns eine Zunahme der retikuloendothelialen Zellen auf, die den Rückgang des pFA der Granulozytopoese etwas verschleierte, methodisch aber nicht getrennt von der Granulozytopoese quantifiziert werden konnte. ITO (1965) LATTA et al. (1941) und MATSUSHITA (1966) stellten ebenfalls einen zahlenmäßigen Anstieg der Zellen des RES im Knochenmark mit gesteigerter Phagozytose von degenerativ veränderten blut-

bildenden Zellen, fest. FERGUSON et al. (1933), SCHILLOWA (1933) und WIRTSCHAFTER et al. (1960) beschrieben eine Hyperplasie der retikuloendothelialen Zellen von Milz und Lymphknoten mit Zunahme der Phagozytose reifer Erythro- und Granulozyten.

Die Megakaryozyten zeigten in unserem Versuch einen langsamen stetigen Abfall ihres pFA, der im WM signifikant war, mit sehr starken degenerativen Kernveränderungen, die auch FERGUSON et al. (1933), ITO (1965), MARTENS (1971), McLEAN (1960) und WIRTSCHAFTER et al. (1960) beschrieben haben. In den Versuchen von KOIKE et al. (1959) konnte bei einer Dosis von 1 ml Benzol/kg Ratte und Tag auch nach 35 Tagen keine Veränderung von Zahl und Form der Megakaryozyten nachgewiesen werden, während bei 2ml Benzol/kg Ratte und Tag, über 21 Tage appliziert, ein Rückgang dieses Zelltyps im Knochenmark eintrat. Offenbar besitzen die Megakaryozyten eine lange Lebensdauer, so daß die gestörten Zellregenerationsvorgänge bei dieser Zellrasse nicht so schnell wirksam werden. Andererseits handelt es sich um einen relativ inerten Zelltyp gegenüber der zytotoxischen Benzolwirkung, was wir aus den Beobachtungen von KOIKE et al. (1959) bezüglich den toxischen Veränderungen der übrigen hämatopoetischen Zellen bei einer Dosis von 1 ml Benzol/kg Ratte und Tag schließen. Einige Autoren (BOJE et al. 1970; BROWNING 1965; SPECK et al. 1966) fanden beim Tier die Thrombozytenzahl/mm³ stark erniedrigt. BROWNING (1965), DEGOWIN (1963), KOHLI et al. (1967), LUDWIG et al. (1962), McLEAN (1960), MERKER (1962), MOESCHLIN (1964), SCOTT et al. (1959), TARCEFF et al. (1963) und VIGLIANI et al. (1964) erhoben diesen Befund am Menschen, wo das Ausmaß der Thrombozytopenie einen entscheidenden Einfluß auf die Prognose hat und eine schwer beherrschbare Komplikation darstellt (BELLANTI et al. 1961; LEWIS 1965; POCHÉLDY 1969; SCOTT et al. 1959; SANCHEZ-MEDAL et al. 1964 und 1969).

Unsere Versuchstiere zeigten in Leber, Milz, Herz und Nieren keine hämorrhagische Diathese, dagegen stellte SCHILLOWA (1933) bei chronischer Benzolintoxikation am Kaninchen nach 11 - 12

Monaten, trotz gesteigerter Thrombozytenzahl, in den oben genannten Organen ausgedehnte Blutungen fest. Zur Erklärung dieses Widerspruchs ist an eine toxische Beeinflussung der Produktion und/ oder Funktion der Gerinnungsfaktoren, sowie eine Funktionsunfähigkeit der Thrombozyten nach langdauernder Benzolapplikation zu denken. Inwieweit die Art-disposition eine Rolle spielt ist fraglich.

Im Knochenmark entwickelte sich als erste benzolbedingte Veränderung eine Sinusektasie, die im FM nach einer Woche zu einem hochsignifikanten Unterschied zwischen dem pFA der Gefäße von Kontrollen und benzolbehandelten Tieren führte. Als Ursache sehen wir die Abnahme des Gewebedrucks durch die Reduktion des Parenchyms einerseits, gefolgt von der kompensatorischen Auswirkung des intravasalen Blutdrucks andererseits an. Zudem führt die sehr früh einsetzende Histaminfreisetzung aus dem Granula der Mastzellen zu einer Dilatation der Arteriolen, was einen vermehrten Bluteinstrom ins Knochenmark nach sich zieht. Die Endothelzellschädigung durch Benzol mit Verlust der Schrankenfunktion zwischen Blutbahn und Parenchym, und die Endothelzelldissoziation (EUKHARDT 1970; ITO 1965; KOHLI et al. 1967; MOESCHLIN 1964;) bedingte die Zunahme des pFA von Ödemen und Blutungen, die mit zunehmender Behandlungsdauer zu beobachten war. Als Faktoren für die Endothelschädigung kommen die Strömungsverlangsamung nach Sinusdilatation mit einem verminderten Sauerstoff- und Nährstoffangebot und einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten, zum anderen die Verfettung der subsinuoidal gelegenen Reticulumzellen unter Benzol (ITO 1965) mit einer Anreicherung der toxischen Substanz bis zum 20-fachen der Blutkonzentration (SCHRENK et al. 1941) in Betracht.

Der Fettzellanteil im WM nahm gegen Ende des Versuchs bei Tier Nr. 67 rapide zu, während bei Tier Nr. 66 Blutungen und Ödeme im Vordergrund standen. Der pFA nichtparenchymatöser Strukturen stieg in beiden Markarealen deutlich an, erreichte aber nicht die von MARTENS (1971) an Tieren desselben Inzuchtstam-

mes gefundenen Werte. Der Anteil im WM ($52,95 \% \pm 12,33$) war hochsignifikant größer als im FM ($38,80 \% \pm 13,00$). Bei allen histometrisch bestimmten parenchymatösen Strukturen fand sich eine stärkere Reduktion im WM, was MARTENS (1971) unter gleichen Versuchsbedingungen ebenfalls beobachten konnte. Eine Deutung dieses Befundes ist schwierig und hypothetisch. Entsprechend den Befunden von MARTENS (1971) fanden wir bei einem geringeren pFA von Gefäßen in dem betreffenden Markabschnitt einen höheren Anteil von Fettzellen, Blutungen und Ödemen als Ausdruck der gesteigerten Benzolintoxikation, u.U. bedingt durch die geringere Zirkulation.

II. Die hämatopoetischen Effekte von Testosteron und seinen Derivaten, ihre histomorphologischen Auswirkungen und die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen.

a. Wirkungsmechanismen von Testosteron und seinen Derivaten im Intermediärstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung der hämatopoetischen Effekte.

Die biochemischen Grundlagen der anabolen androgenen und hämatopoetischen Wirkung von Testosteron und seinen Derivaten sind in den vergangenen Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die heutigen Kenntnisse der Stoffwechselwirkungen dieses Hormons gegeben werden, die eine teilweise Erklärung der von uns beobachteten und quantifizierten morphologischen Veränderungen am hämatopoetischen Knochenmark und am Blut geben können.

Es ist MAINWARING (1969) gelungen, die als "Primär-wirkung" bezeichnete Bindung eines Hormons an ein spezifisches Rezeptorprotein im Erfolgsorgan - für Testosteron im ventralen Lappen der Prostata - den sogenannten "Hormonrezeptor" nachzuweisen. Die biologische Bedeutung der "Primärwirkung" ist weitgehend unklar, nicht dagegen der "Primäreffekt" über den die Steroidhormone ihre Wirkung entfalten. CARLSON und SERERTIS (1966) wiesen den "Primäreffekt" der Androgene als Enzyminduktion über Derepression bestimmter DNS-Abschnitte nach, die für das entsprechende Enzym codieren. Die Folge waren bei gesteigerter RNS-Polymeraseaktivität die Synthese bestimmter m-RNS- und anderer RNS-Arten, die Steigerung der Ribosomenzahl und deren Aktivität. (RAPOPORT 1969; TAUSK 1970). Daraufhin traten gesteigerte Proteinsynthese mit Stickstoffretention (= anabole Wirkung) ein, die bei den meisten synthetischen Derivaten von Testosteron bevorzugt wird, um die androgenen Nebenwirkungen, besonders bei Frauen und Kindern, zu vermeiden. Die Applikation von Testosteron führte allgemein zu einer erhöhten Zellatmung mit dem Anstieg der Aktivitäten von Cytochrom-Oxydase, Succinatdehydrogenase und den Enzymen des Citratzyklus. Auch die alkalischen und sauren Phosphatasen und die Proteasen zeigten erhebliche Aktivitätssteigerungen (RAPOPORT 1969). JACOBSON et al. (1968) fanden nach Zugabe von Testosteron zu Knochenmarkszellen in vitro eine Steigerung der Glucose-6-

phosphat-dehydrogenase Aktivität. Dieses Enzym ist das Schrittmacherenzym des Pentose-phosphat-Zyklus, der für die Bereitstellung von Ribose-5-phosphat sorgt. Die Untersucher folgerten, daß die vermehrte Bereitstellung von Ribose-5-phosphat als erster Schritt der Nukleinsäuresynthese z.T. maßgebend für die Stimulierung der DHS- und RNS-Synthese in den roten und weißen Vorläuferzellen des Knochenmarkes ist.

Die speziellen Angriffspunkte an der Hämatopoese, neben diesen allgemeinen an Nukleinsäure-, Protein- und Energiestoffwechsel, fanden sich vor allem an der Erythropoese. Man unterschied hierbei zwischen einem unmittelbaren und einem mittelbaren Einfluß auf die Erythropoese. Der unmittelbare Einfluß besteht in der direkten Einwirkung von Testosteron auf die erythropoetischen Zellen, der mittelbare wirkt sich aus über die Produktion und Ausschüttung von Erythropoetin, seiner Vorstufen, des "renal erythropoietic factor" (REF) und des "Erythropoietingenerating factor" (EGF).

ERSLEV (1962 b) und REISNER (1966) konnten in vitro, mittels ^{59}Fe -Incorporation, eine Stimulation der Erythropoese durch Zugabe von Testosteron nachweisen. BORSOOK et al. (1971) und MCILWAIN (1970) stellten als Folge der Testosteronapplikation in vivo unabhängig von Erythropoetin eine Steigerung der Zahl der basophilen Erythroblasten und eine beschleunigte Reifung dieses Zelltyps fest. Nach Zusatz von 5β -H-Steroiden zu menschlichen Knochenmarkszellkulturen beobachtete NECHELES (1971) eine Stimulation der Häm- und Globinsynthese und folgernde, daß eine gesteigerte Aktivität der α -Aminolävulinat-Synthetase, des Schrittmacherenzymes der Hämsynthese, und damit der Häm-Synthese in einer multipotenten Stammzelle vorliegt. Daraufhin entwickelte sich dieser Zelltyp zu einer erythropoetinsensiblen erythropoetisch determinierten Stammzelle. Ätiologisch, ein Abbauprodukt des Testosterons, erhöhte die Zahl der koloniebildenden nichtdeterminierten Stammzellen im aktiven, d.h. zur Determination bereit, Zyklus (NECHELES 1971).

MCDONALD et al. (1971) widersprachen den Ergebnissen von ERSLEV (1962 b) und REISNER (1966), denn sie konnten keine gesteigerte ^{59}Fe -Incorporation in der Knochenmarkszellkultur nach Testosteronzugabe nachweisen. Die Perfusion isolierter Hudehinterbeine mit testosteronangereichertem Blut (FISHER et al. 1964; MALGOR et al. 1970) führte nur in Gegenwart von Erythropoetin zu einer Stimulation der Erythropoese im Knochenmark. Die Applikation von Erythropoetinantikörpern oder Nephrektomie bei Mäusen blockierte die erythropoetische Stimulation durch Testosteronpropionat vollständig (FRIED et al. 1967; SCHOOLEY 1966), was BLUMBERG et al. (1971) für den anephrischen Menschen verneinten.

GOLDWASSER (1966), MALCOR et al. (1970), NAETS et al. (1966) und SHIRAKURA et al. (1967) diskutierten als Wirkungsmechanismus des Testosterons eine Sensibilisierung der Stammzellen für Erythro-

poetin, bzw. die Potenzierung des Erythropoetineffektes auf diese Zellen durch Testosteron (FRIED et al. 1964; GORDON et al. 1966). Die Art und Weise in der Testosteron sensibilisierend wirkt wurde unterschiedlich gesehen:

1. NAETS et al. (1966) vermuteten eine Steigerung der Zahl multipotenter Stammzellen;
2. NECHELES (1971) diskutierte die beginnende Hämsynthese über die Aktivitätssteigerung der δ -Aminolävulinäure-Synthetase in der multipotenten Stammzelle als sensibilisierenden Schritt;
3. GOLDWASSER (1966) hingegen nahm die vermehrte Synthese eines Rezeptorproteins für Erythropoetin, nach Produktion einer kurzlebigen m-RNS, an der Zelloberfläche der multipotenten Stammzelle an ("Sensitization").

Die Hypothese GOLDWASSERS (1966) könnte die Beobachtung von NECHELES (1971) erklären, daß Ätiocholanolon die Zahl der nichtdeterminierten koloniebildenden Stammzellen im "aktiven" Zyklus erhöht, und nur diese sind erythropoetinempfindlich.

Neben diesem Wirkmechanismus von Testosteron, der die erythropoetische Aktivität vorhandener Mengen von Erythropoetin potenziert, steht ein weiterer, der die direkte Produktions- und Inkretionssteigerung von Erythropoetin zur Folge hat (FRIED et al. 1965 und 1967; GORDON et al. 1966 und 1968; KUBANEK et al. 1969; MIRAND et al. 1965; MOLINARI 1970). Die Untersuchungen von KATZ et al. (1968) ergaben, daß die Leber eine Erythropoetinvorstufe produziert. Sie gelangt als Plasmafaktor (BUSUTILL et al. 1971; KURATOWSKA 1968; GORDON et al. 1970) zur Niere und wird durch den REF in einer enzymatischen Reaktion zum aktiven Erythropoetin umgesetzt (BUSUTILL et al. 1971; CONTRERA et al. 1966 und 1968; GORDON et al. 1968 und 1970).

DUKES et al. (1971) konnten aus menschlichem Plasma einige Cohnfraktionen isolieren, die Teilaktivitäten - Steigerung der Glucosamininkorporation und der Hämsynthese in Knochenmarkszellkulturen - des aktiven Erythropoetin zeigten. Es ist anzunehmen, daß es sich um die Erythropoetinvorstufe handelte. Androgene steigerten in den Versuchen von GORDON et al. (1960) stark die Produktion des REF, der keine oder kaum erythropoetische Aktivität besitzt, und die des aktiven Erythropoetins.

LEWIS et al. (1971) beschrieben ein Plasmaprotein mit aktivem SH-Zentrum (= EGF), welches neben dem REF die Rolle eines Erythropoetinaktivators spielt, und den Befund GOLDWASSERS (1966) stützt, daß Erythropoetin auch im Plasma aus Vorläufern produziert wird.

Nicht bei allen Spezies ist die Niere alleiniger Ort der Erythropoetinproduktion, so z.B. bei Mensch (NATHAN et al. 1964), Kaninchen und Ratte (GANZONI 1970), während bei Maus (FRIED et al.

1967) und Mund (GANZONI 1970) nach Nephrektomie die Erythropoese zum Erliegen kommt. BLUMBERG et al. (1971) wiesen bei anephrischen Menschen geringe Mengen extrarenal produzierten Erythropoetins nach, die bei Fluoxymesteronebehandlung zunahmen und eine Stimulierung der Erythropoese verursachten. Die erythropoeseestimulierende Androgenwirkung fanden MURPHY et al. (1969 a und b) bei anephrischen Patienten sogar in stärkerem Maße als bei chronisch Nierenkranken, was sie auf eine vermehrte Produktion des "erythropoiesis inhibiting factor" (EIF) zurückführten. MORIYAMA et al. (1970) wiesen eine gesteigerte Synthese des EIF bei experimentell erzeugter Glomerulonephritis am Kaninchen nach. LINDEMANN (1971) fand im Urin chronisch Nierenkranker keine erythropoetische Aktivität, sondern nur erythropoeseinhibierende Aktivität.

Der Wirkmechanismus des Glykoproteids Erythropoetin, welches kein SH-Zentrum zur biologischen Aktivität benötigt (LEWIS et al. 1977) fand sich

1. in einer Steigerung der DNS-Synthese (POWSNER et al. 1967);
2. in einer Steigerung der Synthese bestimmter m-RNS-Arten und r-RNS (GOLDWASSER 1966 und 1967; NECHELES 1971);

an einer zwischen multipotenter Stammzelle und Proerythroblast stehenden erythropoetischen Stammzelle, die sich morphologisch noch nicht der Erythropoese zuschlagen ließ (GANZONI 1970; GOLDWASSER 1966) und an Erythroblasten (POWSNER et al. 1967). Die Aktivitäten der δ -Aminolävulinat-Synthetase, Thymidylat-Kinase, DNS- und RNS-Polymerase waren deutlich gesteigert und nachfolgend ließen sich mittels ^{59}Fe und ^3H -markiertem Glycin eine Steigerung der Häm- und Globinsynthese nachweisen (GANZONI 1970; GOLDWASSER 1966 und 1967; NECHELES 1971). Die Glucosamin- (= Baustein der Blutgruppensubstanzen) und Eiseninkorporation in den frühen erythropoetischen Vorläuferzellen nahm signifikant zu (ERSLEV 1962 b; GORDON et al. 1968; KUBANEK et al. 1969; NAETS et al. 1966), was GOLDWASSER (1966 und 1967) über eine vermehrte Synthese der entsprechenden Transportproteine erklärte.

KEIGHLEY et al. (1966) und SCHOOLEY (1965) beobachteten, daß die Anwesenheit von Erythropoetin nach Einleitung des Differenzierungsprozesses nicht mehr erforderlich ist. BORSOOK et al. (1968) konnten in vitro eine beschleunigte Hämoglobinisierung der Erythroblasten nachweisen und MALGOR et al. (1970), MARTIN et al. (1970), REMMELE (1963) und STOHLMAN (1962) vertraten die Ansicht, daß Erythropoetin die Teilungsrate aller erythropoetischer Reifestufen steigert. Für eine Verkürzung der medullären Reifung bei erhöhter Erythropoetinaktivität sprachen die Befunde von FISCHER (1962) und GALLANGHER et al. (1962), hinzu trat die vorzeitige Einschwemmung von Markreticulozyten in die Blutbahn (GORDON et al. 1962).

b. Besprechung der histologischen und histometrischen
Befunde am hämatopoetischen Knochenmark.

Die meisten experimentellen Arbeiten zur Wirkung der Anorogene auf die Blutbildung beschäftigten sich ausschließlich mit dem Erythropoese-stimulierenden Effekt und vernachlässigten die übrigen parenchymatösen und nichtparenchymatösen Knochenmarks-Strukturen. Klinische Berichte über knochenmarksspezifische Krankheitsbilder, die auf die Androgentherapie ansprachen, zeigten, daß es sich in fast allen Fällen um eine Schädigung mehrerer blutzellbildender Systeme handelte, wie z.B. bei Osteomyelofibrose (GARDNER et al. 1966; KENNEDY 1962; KUBANEK et al. 1969;), aplastischer und hypoplastischer Anämie (ALLEN et al. 1968; BELLANTI et al. 1961; DAIBER et al. 1970; DIAMOND et al. 1960; FRENKEL et al. 1970; KURTIDES et al. 1962; POCHÉLDY 1969; SANCHEZ-MEDAL et al. 1964 und 1969; SILINK et al. 1968) und Panzytopenie (DESPOSITO et al. 1964). Gerade die Leuko- und Thrombopenie und ihre Beherrschung wurden von LEWIS (1965), POCHÉLDY (1969) und SANCHEZ-MEDAL et al. (1969) als sehr entscheidend für die Prognose der Patienten bezeichnet.

Bei Behandlung männlicher Ratten mit Oxymetholon konnten wir im WM eine Steigerung des pFa der Erythropoese mit zunehmender Behandlungsdauer nachweisen, was auch REMMELE (1963) fand. Dabei lagen die histometrischen Werte deutlich über denen der Kontrolltiere. ASCHKENASY (1971), GOLDWASSER (1966), KENNEDY et al. (1957), GURNEY et al. (1965), MIRAND et al. (1965), MOLINARI (1970), NAETS et al. (1966), REISNER (1966) und REMMELE (1963) beschrieben in vitro, bei verschiedenen Versuchstieren und beim Menschen nach Applikation von Testosteron oder seinen Derivaten eine erythropoetische Knochenmarkshyperplasie oder eine Steigerung der ⁵⁹Fe-Incorporation in rote Präkursorzellen bis zum Retikulozyten, als Ausdruck gesteigerter Erythropoese. FRIED et al. (1964) erreichten bei Mäusen innerhalb von

45 Tagen bei einer Dosierung von 2,5 mg Testosteron/Maus und Tag keine Änderung der Erythropoeseaktivität. Eine Erklärung dafür bieten die Befunde von GORDON et al. (1968) und MIRAND et al. (1965), die eine maximale Stimulierung der ^{59}Fe -Incorporation in erythropoetische Knochenmarkszellen bei einer Dosis von 1 - 5 mg/kg Körpergewicht und Tag sahen und nachwiesen, daß höhere Dosen die Incorporation nicht über das Niveau der Normaltiere steigerten. Wir konnten bezüglich des pFA der Erythropoese bei einer Dosierung von 30 mg Oxymetholon/kg Ratte und Tag diesen Effekt nicht bestätigen.

Nach 4-wöchiger Oxymetholonapplikation war der pFA der Erythropoese mit ungefähr 14,8 % im FM und im WM höher als der Wert der Kontrollen nach 4 Wochen mit knapp 12 % im FM und im WM. ASCHKENASY (1971), GORDON (1968), KENNEDY (1962), MOLINARI et al. (1971), NAETS et al. (1966), REMMELE (1963), SANCHEZ-MEDAL et al. (1969) und SHIRAKURA et al. (1967) wiesen neben der Dosis, noch auf Androgenart, Therapiezeit, Spezies, Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Zustand des Knochenmarks, Erythrozytenzahl/mm³ Blut, Hämoglobingehalt und Gesundheitszustand als Faktoren hin, die den erythropoetischen Effekt der applizierten Androgene beeinflussen. In Abhängigkeit von der Applikationsdauer fanden verschiedene Untersucher (FRIED et al. 1964; MIRAND et al. 1965; NAETS et al. 1966; SHIRAKURA et al. 1967;) ein Maximum der erythropoetischen Aktivität zwischen 5. und 21. Tag der Behandlung, wonach trotz fortgesetzter Applikation ein Abfall dieser Aktivität eintrat. MARTIN et al. (1970) bestätigten diese Befunde bei gesteigerter Erythropoetinaktivität für die Erythronzahl, den Zellgehalt des Knochenmarks und die Retikulozytenzahl. Im FM unserer Versuchsratten zeigte sich nach einem vorläufigen Maximum des pFA nach 1 Woche bis zum Ende der 3. Woche eine ähnliche Reduktion des pFA, wonach eine erneute Stimulierung der Erythropoese, über den Wert nach 1-wöchiger Behandlung hinaus, eintrat. Die hämatologischen Werte -

Erythrozyten/mm³ und Hämoglobingehalt - stiegen bis zum 70. Behandlungstag langsam an und lagen über denen der Kontrollen, erreichten aber nicht die Steigerungsrate, die REMMELE (1963) nach Applikation von Testosteronpropionat beschrieb. Ein Vergleich war nur beschränkt möglich, da REMMELE (1963) keine absoluten Zahlen angab, sondern nur prozentuale Steigerungsraten.

Der Einfluß von Androgenen auf die Leukopoese und Leukozytenzahl/mm³ bei normalen Ratten wurde von REMMELE (1963) verneint. MALGOR et al. (1970) konnten bei Perfusion isolierter Hundehinterbeine mit testosteronhaltigem Blut keine Änderung der Leukozytenzahl/mm³ Blut feststellen, im Gegensatz zu JEPSON et al. (1967), die einen Anstieg dieser Zellen im Blut beschrieben, den wir ebenfalls innerhalb der 10 Behandlungswochen - Mittelwert bei Versuchsbeginn 10079/mm³ $\pm$ 1559, nach 10 Wochen 11851/mm³ $\pm$ 4489 - beobachten konnten, mit dem Maximum nach 4-wöchiger Oxymetholonapplikation (15130/mm³ $\pm$ 2840). Der flächenmäßige Anteil des nichterythropoetischen Parenchyms überstieg im WM (57,33 % $\pm$ 2,35) den der Kontrolltiere (49,00 % $\pm$ 2,16) und zeigte im WM - von 54,77 % $\pm$ 1,57 auf 57,33 % $\pm$ 2,35 - und im FM - von 49,90 % $\pm$ 3,54 auf 53,57 % $\pm$ 3,00 - ansteigende Tendenz.

Zum Wirkmechanismus seien einige Denkmodelle diskutiert, die sich auf weitgehend unvollständige experimentelle Grundlagen stützen.

Als erstes bietet sich eine Deutung über die allgemeine Wirkung der Androgene auf Nukleinsäure-, Protein- und Energiestoffwechsel an. Als zweites eine Auswirkung, der von NECHELES (1971) beschriebenen Vermehrung der nichtdeterminierten koloniebildenden Stammzellen im "aktiven" Zyklus, die damit auch der granulopoetischen Determination in vermehrtem Maße bereit stehen. Experimentelle Stützung erfährt diese Theorie durch die in vitro Befunde von TILL und Mc CULLOCH (1961). Sie stellten fest, daß Erythropoetin die Differenzierung zu granulozytopoetischen Zellen steigert. Eine dritte Stimulationsmöglichkeit besteht in der Steigerung der Produktion und/oder Aktivität einer oder mehrerer Plasmafaktoren und/oder zellständiger leukopoetischer Faktoren. Andererseits wu

auch eine Inhibition leukopenischer Faktoren diskutiert (Übersicht bei PERRY 1971). VOGEL et al. (1967) wiesen nach, daß Ätiocholanolon die Wirkung eines Granulozyten-releasing factor besitzt. Es ist denkbar, daß bei vermehrter Auswanderung der reifen Granulozyten aus dem Knochenmarkreservoir eine Stimulation der Myelozyten zu gesteigerter Mitoserate und eine Verkürzung der Generationszeit eintritt, um den erhöhten Bedarf der Peripherie zu decken (CONKITE 1970). Sekundär kann eine Stimulation des Stammzellspools, im Sinne einer verstärkten granulozytopoetischen Differenzierung, erfolgen.

Bei den eigenen Versuchen trat im Femur- und Wirbelmark nach 4-wöchiger Behandlung eine hochsignifikante Verminderung des pFA der eosinophilen Granulozyten gegenüber den Kontrollen ein. Inwieweit Oxymetholon in die Differenzierung zu Eosinophilen eingreift, ob es eine degranulierende Wirkung hat oder einen verminderten Verbrauch in der Peripherie, mit Bluteosinophilie und Markeosinopenie (ESSELLIER et al. 1951), nach sich zieht, ist gegenwärtig noch nicht geklärt.

Der pFA der Megakaryozyten blieb weitgehend unbeeinflusst von der Androgenbehandlung, was auch REMMELE (1963) beschrieb.

Bei den nichtparenchymatösen Strukturen fiel eine hochsignifikante Reduktion des Fettgehaltes in beiden Markbereichen auf. Die Ursache sahen wir in der Zunahme des myeloischen Parenchyms in WM und FM und des Gefäßanteils im FM. Als biochemischer Wirkmechanismus kommt möglicherweise die Energie-, Fett- und Proteinstoffwechselwirkung von Testosteron und besonders der anabolen Steroiden, zu denen Oxymetholon gehört, in Betracht.

Vor allem ist an eine verstärkte Fettmobilisierung aus den Depots zur Deckung des Energiebedarfs für die gesteigerten Syntheseleistungen, und zur Deckung des Bedarfs des vermehrten Muskulaturanteils an Actonkörpern und Fettsäuren zu denken.

Die anabole Wirkung kam in einer deutlichen Gewichtszunahme der Tiere, verglichen mit den Kontrollen, zum Ausdruck. ASIKENASY (1970) beschrieb bei seinen Versuchsratten eine Gewichtszunahme nach Testosteronzufuhr, während REMMELE (1963) bei derselben

Spezies nach hochdosierter Testosteronpropionatapplikation über eine Hemmung des Anbaus an Körpersubstanz berichtete, die ASCHKENASY für Testosteronpropionat bestätigte. Diese Beobachtungen beweisen die Abhängigkeit des anabolen Effektes von der Androgenart. MOLINARI et al. (1971) haben nach Testung von 29 Testosteronderivaten ebenfalls derartige Unterschiede beschrieben.

Bei den oxymetholonbehandelten Tieren fanden wir den pFA der Gefäße im FM ($18,90 \% \pm 1,83$) und WM ($19,43 \% \pm 1,50$), nahezu identisch, während die Kontrolltiere im FM ($14,00 \% \pm 1,18$) einen niedrigeren und im WM ($22,00 \% \pm 2,72$) einen höheren pFA als die behandelten Tiere aufwiesen. Als Erklärung nehmen wir an, daß die Zunahme der Stoffwechselaktivität durch Oxymetholon eine bestimmte Gefäßdicke und damit Sauerstoff- und Nährstoffversorgung erfordern. Im FM bedingte dieses Wechselspiel die Zunahme, im WM die Abnahme des pFA der Gefäße bei Oxymetholonbehandlung gegenüber den Kontrollen. Der nahezu gleiche pFA im FM und WM der behandelten Tiere stellte damit den bestmöglichen Kompromiß zwischen der gesteigerten Stoffwechselaktivität und der Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen zur Aufrechterhaltung dieser Aktivität dar. Bei der deskriptiven Auswertung der histologischen Schnitte von Knochenmark, Leber und Milz fiel im blutbildenden Parenchym des Knochenmarks eine deutlich gesteigerte Anzahl von Mitosen auf, ein Ausdruck gesteigerter Proliferation in Erythro- und Granulozytopoese.

Leberschäden und Ikterus konnten morphologisch auch nach 10-wöchiger hochdosierter Oxymetholonapplikation nicht beobachtet werden. POCHÉDY (1969) und SANCHEZ-MEDAL et al. (1969) wiesen beim Menschen auf das gehäufte Auftreten einer gesteigerten Bromsulphthaleinretention, eines Subikterus, und eines erhöhten Bilirubinspiegels, besonders bei 17 α -substituierten Testosteronderivaten, hin. SANCHEZ-MEDAL et al. (1964) konnten auch nach mehrmonatiger Therapie keine Cholestase oder Leberzellnekrosen nachweisen, im Gegensatz zu ALEXANIAN (1970) und TAUSK (1970), die einzelne Fälle von cholestatischem Ikterus beschrieben haben.

III. Morphologische Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von Benzol und einem anabolen Steroid, Oxymetholon, an hämatopoetischen Knochenmark und ihre biochemischen Grundlagen.

Der tierexperimentelle Versuch, die myelotoxischen Benzoleffekte mit verschiedenen chemischen Substanzen (Gluthation, Adenosintriphosphat, Adenin, Nucleo ^X, Knochenmarksextrakt oder physiologischer Kochsalzlösung) zu behandeln, wurde, soweit uns bekannt, bisher nur von MATSUSHITA (1966) unternommen. Beim Menschen hingegen wurden die verschiedensten therapeutischen Maßnahmen ergriffen, um das aplastische Syndrom, u.a. ausgelöst durch Benzol, zu therapieren (Übersicht bei GROSS et al. 1971; POCHÉLDY 1969). Die Meinungen über die Behandlungsart sind z. T. unterschiedlich, was auf die Ätiologie des Krankheitsbildes, Alter und Geschlecht des Patienten und die persönlichen Erfahrungen des Therapierenden zurückgeht. Für die aplastische Anämie - idopathische und erworbene Form -, die Osteomyelofibrose und die Panzytopenie brachte die Anwendung von Testosteron, und besonders seiner mehr anabol wirkenden Derivate, eine entscheidende Verbesserung der Prognose dieser Krankheitsbilder (ALLEN et al. 1968; BELLANTI et al. 1961; DAIBER et al. 1970; DESPOSITO et al. 1964; DIAMOND et al. 1960; FRENKEL et al. 1970; GARDNER et al. 1966; KENNEDY 1962; KUBANEK et al. 1969; KURTIDES et al. 1962; POCHÉLDY 1969; SANCHEZ-MEDAL et al. 1964 und 1969; SILINK et al. 1968).

In unserem Tierversuch führte die gleichzeitige Applikation von Benzol und Oxymetholon im Vergleich mit den ausschließlich mit Benzol behandelten Tieren in den ersten drei Wochen zu einer weniger starken Reduktion des Knochenmarkparenchyms, der hämatologischen Werte des peripheren Blutes und des Körpergewichtes. Der pFA der Erythropoese zeigte bei kombinierter Behandlung von Woche zu Woche in beiden Markarealen einen periodischen Abfall und Anstieg. Am 49. Behandlungstag wurden die Werte der Kontrollen erreicht. Derartige periodische Schwankungen waren bei

^X (Salze der Adenyl-, Guanyl-, Cytidyl- und Uridylsäure)

Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt nicht zu beobachten. Diese zeigten bei kombinierter Behandlung, verglichen mit den Benzol-behandelten Tieren, einen geringeren Abfall bis zum Ende der 2. Woche. Die Hämoglobinwerte stagnierten bis zum Ende der 6. Woche bei 12,5 g%, die Erythrozytenzahl bei 7,7 Mill./mm³. Am 49. Tag waren die entsprechenden Werte der Kontrolltiere nahezu erreicht. LATTA et al. (1941) und WEISKOTTEN et al. (1916 und 1919) beschrieben bei Benzolapplikation zyklische Schwankungen der Zahl granulozyto- und erythropoetischer Zellen im Knochenmark und der Erythrozyten und Leukozytenzahl im peripheren Blut. LATTA et al. (1941) deuteten diese Schwankungen als Wechsel von Depression und Stimulation des blutbildenden Knochenmarkes, bedingt durch die wechselnde Anzahl peripher zerstörter Blutzellen. Neben dieser körpereigenen Regulation tritt durch die gleichzeitige Oxymetholonapplikation eine Steigerung der Mitosezahl und Verkürzung der Generationszeit, eine Verminderung der "ineffektiven" Erythropoese und eine Induktion der detoxikierenden Leberenzyme ein. Als Folge davon beobachteten wir nach 7 Wochen trotz fortdauernder Benzolintoxikation bei nahezu gleichem pFA der Erythropoese im FM und WM von kombiniert behandelten Tieren und Kontrollen beinahe identische Werte für Erythrozytenzahl/mm³ und Hämoglobingehalt.

Der pFA des nichterythropoetischen Parenchyms stieg vom Beginn der Benzol- und Oxymetholonapplikation in beiden Markbereichen stetig an. Am 49. Tag waren die Werte deutlich höher als die der Kontrolltiere. Die Granulozytopoese wurde bei alleiniger Benzolbehandlung stärker geschädigt als die Erythropoese. Die gleichzeitige Oxymetholontherapie verhinderte diese toxische Benzolwirkung vollständig. Es zeigte sich bei der Leukozytenzahl ein Abfall auf das Minimum nach 2-wöchiger Behandlung mit anschließendem Anstieg, während der pFA der Granulozytopoese st

anstieg. Nach 7 Wochen erreichten die kombiniert behandelten

Tiere die Leukozytenzahl der Kontrollen. Als Ursache für den anfänglichen Leukozytenabfall wäre anzunehmen:

1. Eine Steigerung der "ineffektiven Granulozytopoese";
2. eine verstärkte Verschiebung der Granulozyten aus dem Blut in die Gewebe,
3. eine verminderte Abgabe von Granulozyten aus dem Knochenmarkreservoir in die Peripherie;
4. die direkte cytotoxische Benzolwirkung auf die ausgereiften Granulozyten.

Auch bei diesem Parameter läßt sich der therapeutische Oxy-metholoneffekt sehr gut dokumentieren. Die Benzolintoxikation führte nach 3-wöchiger Versuchsdauer zu einem Abfall der Leukozyten auf $582 \text{ Zellen/mm}^3 \pm 3,5$, während die kombiniert behandelte Gruppe am 21. Tag $7250 \text{ Zellen/mm}^3 \pm 1750$ aufwies. -

Die eosinophilen Granulozyten waren bereits nach 1-wöchiger gleichzeitiger Benzol- und Oxy-metholonbehandlung auf einen pFA von ungefähr 2 % abgefallen, den wir bis zum 49. Behandlungstag bestimmen konnten. Nach 3-wöchiger alleiniger Benzolbehandlung konnten wir diese Zellart im Knochenmark nicht mehr nachweisen. Neben der mitosetoxischen und direkten cytotoxischen Benzolwirkung stehen zwei weitere Wirkungsmechanismen des Benzols zur Diskussion:

1. Die toxische Degranulierung durch Benzol selbst; u.U. durch die Anreicherung in der Granulamembran und deren Schädigung;
2. die vermehrte Produktion und Inkretion von ACTH und Glucocortikoiden bei Benzolintoxikation (IANNACONE et al. 1959).

ARCHER (1968) konnte nach Applikation von ACTH oder Glucocortikoiden eine Blut- und Knochenmarkseosinopenie beobachten, obwohl in vitro kein lytischer Effekt dieser Hormone auf eosinophile Granulozyten bestand. Er führte die Eosinopenie auf die Verminderung des zirkulierenden Histamins zurück. ACTH und die Glucocortikoide verhindern die Synthese von Histamin und die Granulierung der Mastzellen, deren Granula Histamin enthalten.

Die direkte toxische Degranulierung der Mastzellen durch Benzol (RÖHLICH et al. 1971) und indirekt durch die Inkretionsteigerung von ACTH und Glucocortikoiden (ARCHER 1968) erklären unsere Befunde, daß während der 7-wöchigen kombinierten Behandlung kaum Mastzellen im Knochenmark beobachtet werden konnten. -

Die Megakaryozyten zeigten im FM einen geringen Abfall ihres pFA. Nach 7 Wochen waren die Megakaryozytenwerte von beiden Markbereichen nahezu gleich denen der Kontrolltiere, während die alleinige Benzolapplikation zu einem steilen, nahezu linearen Abfall diese Zelltyps führte. -

Während die nichtparenchymatösen Strukturen bei alleiniger Benzolapplikation im Laufe des Versuchs durch Fettzellvermehrung und das Auftreten von Blutungen und Ödemen, sowie die initial eingetretene Sinussektasie zunahmen, verhinderte die kombinierte Behandlung mit Benzol und Oxymetholon einen solchen histologischen Umbau. -

Der eindrucksvollste Effekt der therapeutischen Oxymetholonwirkung ist im Überleben der Tiere zu sehen. Vorversuche von MARTENS (1971) und uns am gleichen Inzuchtstamm ergaben, daß die Ratten bei einer Dosis von 1,5 ml Benzol pro Tag und kg Körpergewicht spätestens zu Beginn der 4. Behandlungswoche verstarben. Bei gleichzeitiger Applikation von Oxymetholon erreichten alle Tiere der entsprechenden Gruppe das Versuchsziel einer 7-wöchigen Behandlungszeit. Der Zustand der Tiere war zu dieser Zeit so günstig, daß ein spontanes Ableben nichtmehr zu erwarten war. -

Auf welche Art und Weise konnten durch die Applikation von Oxymetholon bei fortgesetzter Benzolintoxikation die oben beschriebenen therapeutischen Erfolge erreicht werden? Diese Frage läßt sich teilweise aus den dargestellten Wirkungsmechanismen im Intermediärstoffwechsel, besonders im Nukleinsäure--, Energie- und Proteinstoffwechsel. ^{beantwortet} Es existieren dort mehrere Überschnei-

dungspunkte der antagonistischen Wirkung von Testosteron und seinen Derivaten einerseits und des Benzols andererseits.

MATSUSHITA (1966) konnte mit der Gabe von Adenin oder Nucleo die durch Benzol ausgelöste Verminderung der Leukozyten, der Zelldichte im Knochenmark und der Mitoserate weitgehend verhindern. Er schloß aus diesen Befunden auf eine Unterbrechung der Nukleinsäuresynthese auf der Stufe der Produktion der Bausteine für DNS und RNS. Nach der Ansicht von Jacobson et al. (1968) und PERRY et al. (1970) dienen die in Inter- und Prophase bereitgestellten Purin- und Pyrimidinbasen, Ribose und Desoxyribose u.a. als auslösende Faktoren für die Einleitung der Mitose. Im Gegensatz dazu konnte MATSUSHITA (1966) mit Adenin und Nucleo keine Abnahme der abnormalen mitotischen Zellen, mit vakuolisiertem Zytoplasma, Tri- und Polypolarisation und verschiedensten Chromosomenaberrationen erzielen. Eine Abnahme der chromosomalen Aberrationen erreichte er nach der Applikation von Adenosintriphosphat (ATP).

Testosteron und seine Derivate greifen über die Induktion der Schlüsselenzyme für die Synthese der Pyrimidin- und Purinbasen und von Ribose und Desoxyribose in die Synthese der Nukleinsäuren ein. Als Beispiele für die Pyrimidinnucleotidsynthese seien nach PERRY et al. (1970) genannt:

Desoxythymidilat-Synthetase, Desoxymthymidilat-Kinase,
Desoxythymidin-Phosphorylase mit Desoxyribosyl-Transferase-Aktivität und die Desoxycytidylat-Desaminase;
für die Purinnucleotidsynthese:
die 5'-P-Ribosepyrophosphat-Transaminase,
für den Zuckerstoffwechsel:
die Desoxyribose-5'-P-Aldolase.

Für die Aktivität der Desoxythymidilat-Synthetase ist die Dihydrofolsäure-Reductase unentbehrlich, die ebenfalls durch

Testosteron induziert wird (PERRY et al. 1970). Hier liegt ein solcher Schnittpunkt der Stoffwechselwirksamkeit der beiden in dieser Arbeit untersuchten Substanzen vor, denn EOJE et al. (1970) diskutierten nach ihren Befunden die DNS-Synthesehemmung im Myelozyten durch Benzol, das den Thymidilatstoffwechsel hemmt; und MORELLI (1958) und PAOLINO (1961) wiesen eine Aktivitätsabnahme der Enzyme des Folsäurestoffwechsels durch Benzol nach.

Benzol und Testosteron konkurrieren weiterhin bei der Bereitstellung von Ribose-5-P für die Nukleinsäuresynthese. Nach den Befunden von JONEK et al. (1966 und 1967) stimuliert Benzol die Glucose-6-Phosphatase. HESS (1935) und ESTES (1956) fanden eine Unterdrückung der Zellatmung mit Stimulierung der anaeroben und aeroben Glykolyse unter Benzol. Die Stimulierung der Glucose-6-Phosphatase und der Glykolyse entziehen das Glucose-6-P der Glucose-6-P-Dehydrogenase, die als Schrittmacherenzym des Pentose-P-Zyklus fungiert und unter Testosteron eine erhöhte (Funktions-)aktivität zeigt (JACOBSON et al. 1968). Nach Meinung dieser Untersucher stellt der Pentose-P-Zyklus über die vermehrte Synthese von Ribose-5-P einen einleitenden Schritt für die DNS- und RNS-Synthese dar, und damit für die Einleitung der Mitose oder der Differenzierung.

RAPOPORT (1969) und TAUSK (1970) beschrieben den Anstieg der Aktivität von DNS- und RNS-Polymerase unter Testosteron. Ob Benzol auch an diesen Enzymen angreift, ist bislang nicht ausreichend geklärt.

RONDANELLI et al. (1970) beschrieben als weitere Möglichkeit des Interkineseblocks, ausgelöst durch Benzol, die mangelhafte Bereitstellung der Energiereserven für die Mitose in Form von ATP. Sie hatten an Erythroblasten festgestellt, daß die Blockierung von Atmung oder Glykolyse die folgenden Mitosen unterbindet. Wie überhaupt letale Zellschäden durch Bestrahlung erst in der folgenden Mitosephase morphologisch bemerkbar werden (TOLMACH et al. 1971). Dieser Gesichtspunkt unterstreicht die

radiomimetische Wirkungskomponente des Benzols. Diese Ansicht stützen die Befunde von JONEK et al. (1966 und 1967), LASSOTA (1959), VORBRODT (1959), BIONDI (1956), ROZERA (1960) und NOVIKOFF et al. (1961), die nach Benzolapplikation die Aktivitäten der folgenden Enzyme der Zellatmung, der oxydativen Phosphorylierung, des Citratzyklus und des aktiven Transports durch Membranen vermindert fanden:

1. mitochondriale und membranelle ATPase
2. Succinatdehydrogenase
3. alkalische Phosphatase.

Hinzu tritt die Beeinflussung der elektronentransportierenden Cytochrome in der Atmungskette durch Benzol, von CANN (1967) in vitro nachgewiesen.

Im Gegensatz dazu steht die Wirkung von Testosteron und seinen Aromatisierungen auf den Energiestoffwechsel. RAPOPORT (1969) beschrieb eine Zunahme der Aktivitäten einiger Enzyme

1. des Citratzyklus
2. der Atmungskette und oxydativen Phosphorylierung,
3. des aktiven Transportes.

Inwieweit die detoxikierenden Enzyme der Leber von Testosteron induziert werden, ist fraglich. Die Befunde von ICHII et al. (1969) erbrachten den Nachweis, daß bestimmte Demethylasen und Hydroxylasen von Testosteron induziert werden. Unsere Befunde lassen den Schluss zu, daß die Induktion detoxikierender Enzyme der Leber eine wichtige Rolle bei der nahezu vollständigen restitution ad integrum des Knochenmarkes nach 7-wöchiger kombinierter Behandlung gespielt hat. Innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen konnte Oxymetholon den myelotoxischen Benzoleffekt mildern, in den darauffolgenden Wochen jedoch die Schäden weitgehend aufheben.

Ein direkter Antagonismus der beiden Substanzen existiert auch bei der Häm- und Globinsynthese. Testosteron und auch Erythropoetin induziert das Schrittmacherenzym der Hämsynthese, die δ -Aminolävulinsäure-Synthetase (GANZONI 1970; GOLDWASSER 1966 und 1967; NECHELES 1971). Das Häm induziert die Enzyme der Globinsynthese (NECHELES 1971). Benzol hemmt sowohl die δ -Aminolävulinsäuresynthetase, als auch die Hämsynthetase (MORELLI 1958; PAOLINO 1961). Mitteilungen über eine Beeinflussung der Erythropoetin- und/oder REF-Synthese, der Synthese der stimulierenden oder inhibierenden Faktoren der Leuko- und Thrombozytopoese durch Benzol sind uns nicht bekannt.

Unsere Versuche ließen erkennen, daß Oxymetholon über die vielfältigen stimulierenden Wirkungen im Intermediärstoffwechsel die toxischen Benzoleffekte auf die untersuchten myeloischen und hämatologischen Parameter mildert oder aufhebt. Seine Wirkung bleibt somit nicht allein auf die Erythropoese beschränkt, wie es bei der Therapie mit Testosteron oder seinen Abkömmlingen am Menschen beobachtet wurde. Es kommt bei dieser Zellentwicklungsreihe vielmehr eine doppelte Stimulation zustande.

1. über die genannten Intermediärstoffwechselwirkungen,
2. über die spezifische Synthesesteigerung von Erythropoetin.

Die morphologischen und morphometrischen Ergebnisse belegen darüberhinaus eindrucksvoll, welche Auswirkungen sich vom molekularbiologischen Bereich bis in die histologische Organstruktur des Knochenmarks ergeben können.

F. Zusammenfassung

1. In einem Modellversuch sollten anhand hämatologischer, knochenmarkshistologischer und -histometrischer Parameter die Auswirkungen des Knochenmarkgiftes Benzol, des Testosteronderivates Oxymetholon und einer kombinierten Anwendung beider Substanzen an männlichen Ratten untersucht und verglichen werden.
2. Zu diesem Zweck wurden die Ratten
 - a) über 10 Wochen täglich mit Oxymetholon,
 - b) über 3 Wochen täglich mit Benzol,
 - c) über 7 Wochen täglich gleichzeitig mit Benzol und Oxymetholon behandelt.
3. Die histometrische Auswertung wurde an methacrylateingebetteten Knochenmarksschnitten von Femur und Wirbel durchgeführt.
4. Unter der Oxymetholonbehandlung erfolgte im peripheren Blut gegenüber den Kontrolltieren ein Anstieg der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, sowie des Hämoglobingehaltes.
5. Die Oxymetholonapplikation führte im Femur- und Wirbelmark zu einer Steigerung des pFA von Erythro- und Granulozytopoese. Der flächenmäßige Anteil der eosinophilen Granulozyten sank ab, während der pFA der Megakaryozyten weitgehend unbeeinflusst blieb.

Bei den nichtparenchymatösen Strukturen ergab sich eine Reduktion des Fettzellanteils in beiden Markbereichen. Der Gefäßanteil im Femur- und Wirbelmark zeigte keine nennenswerten Änderungen, und lag im Femur über, im Wirbel unter dem entsprechenden Wert der Kontrolltiere.

6. Die Benzolintoxikation verursachte im peripheren Blut einen Abfall der Erythrozyten- und Granulozytenzahl, sowie des Hämoglobingehaltes. Der HbE stieg deutlich an. Das Tiergewicht fiel sehr stark ab.

7. Unter Benzol beobachteten wir in Femur- und Wirbelmark, bei den einzelnen Tieren ganz verschieden, Abfall oder Anstieg des pFA der Erythropoese. Das nichterythropoetische Parenchym zeigte eine Abnahme des pFA. Die eosinophilen Granulozyten verschwanden aus dem Knochenmark. Der pFA der Megakaryozyten ging stark zurück.

Der flächenmäßige Anteil des Nichtparenchyms, der offenbar als Ausdruck der stärkeren Schädigung des Wirbelmarks in diesem stärker anstieg als im Femurmark, bestand histologisch aus massiver Fettzellvermehrung, aus Blutungen und Ödemen in wechselnder Zusammensetzung.

8. Bei der deskriptiven histologischen Auswertung beobachteten wir im Knochenmark mit zunehmender Dauer der Intoxikation eine Abnahme der Mitosezahl, degenerative Kern- und Zytoplasmaveränderungen, eine Steigerung der Zahl der retikuloendothelialen Zellen und eine Hämosiderose in Milz, Leber und Nieren.

9. Die gleichzeitige Benzol- und Oxymetholonbehandlung führte im peripheren Blut zu Beginn der Behandlung zu einem wesentl. geringeren Abfall von Erythrozyten- und Leukozytenzahl und d. Hämoglobingehaltes als bei alleiniger Benzolapplikation. Nach 7-wöchiger kombinierter Behandlung erreichten die Werte wieder das Niveau wie bei Versuchsbeginn.

10. Die kombinierte Behandlung mit Benzol und Oxymetholon ergab im Femur und Wirbelmark periodisch schwankende Werte für der

pFa der Erythropoese, die nach 7 Behandlungswochen die Werte der Kontrollen erreichten. Beim nichterythropoetischen Parenchym beobachteten wir in beiden Markbereichen eine ansteigende Tendenz mit der Behandlungsdauer, wobei nach 7 Wochen höhere Werte als bei den Kontrollen auftraten. Die eosinophilen Granulozyten waren im Femur- und Wirbelmark auch bei dieser Versuchsanordnung, stark reduziert, sie fehlten jedoch nicht völlig. Die Werte der Megakaryozyten waren kaum von denen der Kontrollen verschieden.

Die nichtparenchymatösen Strukturen erreichten ihre maximale Ausdehnung im Femurmark nach 2 Wochen Behandlung, im Wirbelmark nach 4 Wochen. Danach ging dieser Markanteil deutlich zurück. Vorherrschend war die Fettzellvermehrung. Die Sinus-ektasie war weit weniger ausgeprägt als bei alleiniger Benzolbehandlung. Blutungen und Ödeme traten hierbei kaum auf.

11. Bei der deskriptiven histologischen Auswertung der kombinierten Benzol- und Oxymetholon-Anwendung war eine Verminderung der Zelldichte und das Auftreten degenerativer Kernveränderungen in den hämatopoetischen Vorläuferzellen nur anfangs, im wesentlichen Umfang, nach 7-wöchiger Behandlung jedoch nur in nicht wesentlicher Ausprägung nachweisbar. Oxymetholon steigerte die Zahl der Mitosen sehr stark.
12. Der Vergleich verschiedener knochenmarkswirksamer Substanzen in kombinierter und isolierter Anordnung erlaubte bei histometrischer Auswertung des Rattenknochenmarkes Einblicke in das feingewebliche Reaktionsvermögen und Veränderungen, die die konventionelle hämatologische Ausstrichtechnik nicht gewährt. Vor allem die Antidotwirkung eines Testosteronderivats - Oxymetholon - bei Benzolapplikation in tödlicher Dosierung konnte histologisch eindurchsvoll belegt und durch histometrische Verfahren objektiviert werden.

13. Die biochemischen Wirkungsmechanismen, die den morphologisch erfaßten Veränderungen zugrundeliegen, werden ausführlich diskutiert.

4. Literaturverzeichnis

ABBOT, L.D. JR. and M.J. DODSON

Inhibition of in vitro heme synthesis from
N¹⁵-glycine by 2, 5-dimethylbenzimidazole,
5,6-dimethylbenzimidazole and related com-
pounds
Virg.J.Sci.6, 77-84 (1955)

ABBOT, L.D.JR. and R.A. GINDIN

Effect of 5-nitro and 5-chloro Benzimidazole
Derivatives on heme synthesis in vitro
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 96, 846 - 849 (1957)

ALBEAUX-FERNET et LEFEBVRE

Influence d l'hormone mâle synthétique en
injections sur la formule sanguine de l'homme
Sang 13, 926 - 928 (1939)

ALEXANIAN, R.

Erythropoietin and erythropiesis in anemic man
following androgens
Blood 33, 564 - 572 (1969)

ALLEN, D.M., M.H.FINE, T.F. NECHELES and W. DAMESHEK

Oxymetholone therapy in aplastic anemia
Blood 32, 83-89 (1968)

ARCHER, R.K.

Regulatory mechanisms in eosinophil leukocyte
production, release and distrubition
In: "Regulation of Hematopoiesis" Vol.2;p.917-942
Editor: GORDON A.S.
APPLETON-CENTURY-CRAFTS NEW YORK 1970

SCHKENASY, A.

Erythropoetic effekt of testosterone administered
to male rats by the percutaneons or subcutaneous
route
Israel J.Med.Sci. 7, 901- 905 (1971)

SELLANTI, J.A. and D. PINKEL

Idiopathic aplastic anemia treated with methyl-
testosterone and fresh platelets
J.A.M.A. 178, 70-73 (1961)

BIONDI, S.

Il Comportamento della Catalasie della
Ferossidase nei Conigli trattati con Benzolo
Haematologica 41, 721 - 736 (1956)

BLASCHKE, R.

Indirekte Volumen-, Oberflächen-, Größen und
Formfaktorenbestimmungen mittels Zählfiguren
in Schnittebenen mit dem Leitz-Zählokular
Leitz-Mitteilungen f. Wissenschaft u. Technik
4, 44 - 49 (1967)

BLUMBERG, A. und H. KELLER

Die Erythropoese bei anephrischen Patienten
Schweiz.med.Wschr. 101, 1887 - 1893 (1971)

BOELLARD, J.W. und Th. v. HIRSCH

Die Herstellung histologischer Schnitte von nicht
entkalkten Knochen mittels Einbettung in Methacryl-
säureester
Mikroskopie 13, 386 - 391 (1959)

BOJE, H., W. BENKEL und H.J. HEININGER

Untersuchungen zur Leukopoese im Knochenmark
der Ratte nach chronischer Benzol-Inhalation
Blut 21, 250 - 257 (1970)

BOLL, I.

"Granulozytopoese unter physiologischen und
pathologischen Bedingungen"
SPRINGER-Verlag, BERLIN-HEIDELBERG-NEW YORK 1968

BORSOOK, H., K. RATNER, B. TATTRIE, D. TIEGLER and L.G. LAJTHA

Erythropoietin and the development of erythrocytes
Effect of Erythropoietin in vitro which stimulates
that of a massive dose in vivo
Nature 217, 1024 - 1026 (1968)

BORSOOK, H., S. JIGGINS and R.T. WILSON

Two inducers of rapid erythroblast multiplication
in vitro
Nature 230, 328 - 330 (1971)

BROWNING, E.

"Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents"
ELSEVIER LONDON 1965

BURKHARDT, R.

Präparative Voraussetzungen zur klinischen
Histologie des menschlichen Knochenmarks
I. Mitteilung: Methodische Untersuchungen zur
Arcrylateinbettung größerer
lipidreicher Gewebeproben
Blut 13, 337 - 353 (1966) I

BURKHARDT, R.

Präparative Voraussetzungen zur klinischen
Histologie des menschlichen Knochenmarks
II. Mitteilung: Ein neues Verfahren zur histo-
logischen Präparation von Biopsien
aus Knochenmark und Knochen
Blut 14, 30 - 46 (1966) II

BURKHARDT, R.

"Farbatlas der klinischen Histopathologie von
Knochenmark und Knochen"
SPRINGER-Verlag BERLIN-HEIDELBERG-NEW YORK 1970

BUSUTILL, R.W., B.L. ROH and J.W. FISHER

The cytological localization of Erythropoietin
in the human kidney using the fluorescent
antibody technique
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 137, 327 - 330 (1971)

CANN, J.R.

Contribution of aromatic residue interactions
to the stability of myoglobin
III. Molecular complexes of aromatic compounds
with hemin, hematoporphyrin and myoglobin
Biochemistry, Wash. 6, 3435 - 3442 (1967)

CANN, J.R.

Contribution of aromatic residue interactions
to the stability of myoglobin
IV. Delineation of binding forces between
aromatic compounds and myoglobin
Biochemistry, Wash, 8, 4036 - 4047 (1969)

CARLSON, P. and C.E. SEKERIS

Biochemical mechanism of hormone action
Acta Endocrinol. 33, 505 - 518 (1966)

CARLSON, P.

"Kurzes Lehrbuch der Biochemie"
6. Auflage 1967
THIEME-Verlag STUTTGART

CONKITE, E.P.

Granulopoietic models - Effect on chemotherapy
N.Enlg.J.Med. 282, 683 - 684 (1970)

CONTRERA, J.F. and A.S. GORDON

Erythropoietin: production by a particulate
fraction of the rat kidney
Science 152, 653 - 654 (1966)

CONTRERA, J.F. and A.S. GORDON

The renal erythropoietic factor
I. Studies on its purification and properties
Ann.N.Y. Acad. Sci. 149, 114 - 119 (1968)

CORNISH, H.H. and R.C. RYAN

Metabolism of benzene in nonfasted, fasted
and aryl-hydroxylase inhibited rats
Tox.appl.pharm. 7, 767 - 771 (1965)

DAIBER, A., L. HERVE, J. CON and A. DONOSO

Treatment of aplastic anemia with nandrolone
decanoate
Blood 36, 748 - 753 (1970)

DE FRANCISCIS, P. e F. MARISCO

Il Comportamento della Catalasi e della Perossidasi
nei Conigli trattati con Benzolo
Bull.Soc.Biol.Sper. 23, 808-811 (1947)

DE GOWIN, R.L.

Benzene exposure and aplastic anemia followed
by leucemia 15 years later
J.A.M.A. 185, 748 - 751 (1963)

DEICHMANN, W.B. and H.W. GERARD

"Toxicology of Drugs and Chemicals"
ACADEMIC PRESS NEW YORK 1969

DELORE, F. et BORGOMANO

Leucémie aigue au cours de l'intoxication
benzénique
J.Méd.Lyon 2, 227 - 233 (1928)

DEL ZOPPO, R.

Clin.med.ital. 2, 113 (1937)
Zitat nach ALBEAUX-FERNET und LEFEBVRE (1939)

DE ROSNAY, M.D.

Hématopathie benzolique à type de leucémie
myéloïde évoluant depuis 5 moins sans
symptômes cliniques
Archives des maladies professionnelles, de med.
du travail et de sécurité sociale 11, 632 (1950)

DESPOSITO, F., J. AKATSUKA, L.G. THATCHER and N.J. SMITH

Bone marrow failure in pediatric patients
I. Cortisone and testosterone treatment
J. Pediatrics 64, 683 - 696 (1964)

DIAMOND, L.K. and N.T. SHAHIDI

Testosterone-induced remission in aplastic anemia
in children
Blood 15, 426 (1960)

DUKES, H.H. and D. HAMMOND

Incomplete erythropoietin activity in normal
plasma
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 137, 1002 - 1005 (1971)

ERSLEV, A.J.

Erythropoietic control
Proc.IXth Congr. Internat. Soc. Haematol.
3, 128 - 129 (1962) a

ERSLEV, A.J.

Erythropoietin and testosterone in vitro
Proc.IXth Congr. Internat. Soc. Haematol.
3, 228 - 229 (1962) b

ESSELLIER, A.F., B.J. KOSZEWSKI und D. DEMEYER

Die Bluteosinophilie nach Penicillin- und Öl-
verabreichung und ihre klinische Bedeutung
Zschr.klin.Med. 147, 537 - 550 (1951)

ESTES, J.F.

Effect of nitro compounds on polymorphonuclear
leukocytes
Fed.Proc. 17, 217 (1958)

FERGUSON, T., W.F. HARVEY and T.D. HAMILTON

An enquiry into the relative toxicity of
benzene and toluene
J.Hyg. 33, 547 - 575 (1923)

FISCHER, S.

Studies on the mechanism and site of action of
erythropoietin
In: "Erythropoiesis" p. 204 - 215
Editors: JACOBSON, L.O. and M.A. DOYLE
GRUNE and STRATTON NEW YORK 1962

FISHER, J.W. B.L. ROH, C. COUCH and W.O. NIGHTINGALE

Influence of cobalt, sheep erythropoietin and several hormones on erythropoiesis in bone marrows of isolated perfused hind limbs of dogs
Blood 23, 87 - 98 (1964)

FRENKEL, E.D., C.C. DOUGLAS and M.S. Mc CALL

Hypoerythropoietinemia and anemia
Arch.Int.Med. 125, 1050- 1055 (1970)

FRIED, W., R. DEGOWIN and C.W. GURNEY

Erythropoietic effect of testosterone in the polycythemic mouse
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117, 839 - 842 (1964)

FIHED, W. and C.W. GURNEY

Use of mild plethora to demonstrate an erythropoietic effect from small amounts of androgens
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 120, 519 - 521 (1965)

FRIED, W., N. RISHPON-MEYERSTEIN and C.W. GURNEY

The effect of testosterone on erythropoiesis of WW_V mice
J.Lab.Clin.Med. 70, 813 - 819 (1967)

GABOR, S.

Modificazioni degli Enzimi nel Benolismo
Med. Lavoro 50, 257 - 263 (1959)

GALAVOTTI, B. and F.M. TROISI

Erythro-leukaemic myelosis in benzene poisoning
Brit.J. industr.Med. 7, 79 - 81 (1950)

GALLAGHER, N.J. and R.D. LANGE

Response to erythropoietin
Proc.Soc.exp. Biol (N.Y.) 40, 422 - 426 (1962)

GARDNER, F.H. and J.R. PRINGLE J.R.

Androgens and erythropoiesis
I. Preliminary clinical observations
A.M.A. Arch. Internal. Med. 107, 846 -862 (1961)

GARDNER, F.H. and D.G. NATHAN

Androgens and erythropoiesis
III. Further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis
New Engl.J.Med. 8, 420 - 426 (1966)

ARNIER, J. et R. CORDIER

Sur ceux cas de réaction lympho-monocytaire
importante chez des ouvriers en contact quotidien
avec de émanations benzoliques
Le Sang 15, 496 - 501 (1942/43)

OLDWASSER, E.

Biochemical control of erythroid cell development
Rec. prog. develop. Biol. 1, 173 - 211 (1966)

OLDWASSER, E.,

Erythropoietin induction of red cell differentiation
Exptl. Biol. Med. 1, 234 - 243 (1967)

ORDON, A.S., J. LO BLUE, B.S. DORNFEST and G.W. COOPER

Reticulocyte and leukocyte release from isolated
perfused rat legs and femurs
In: "Erythropoiesis" p. 321 - 327
Editors: JACOBSON, L.O. and M.A. DOYLE
GRUNE and STRATTON NEW YORK 1962

ORDNON, A.S., R. KATZ, E.D. ZANJANI and E.A. MIRAND

Renal mechanismus underlying actions of androgen
and hypoxia on erythropoiesis
Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 2, 475 - 482 (1966)

ORDON, A.S. EA. MIRAND, J. WENIG, R. KATZ and E.D. ZANJANI

Androgen actions on erythropoiesis
Ann. N.Y. Acad.Sci. 149, 318 - 335 (1966)

ORDON, A.S., E.D. ZANJANI and R. ZALUSKY

A possible mechanism for erythrocytosis associated
with hepatocellular carcinoma in man
Blood, 35, 151 - 157 (1970)

ROSS, R., K.F. HELLRIEGEL und J. ZACH

Die Behandlung der aplastischen Syndrome
Der Internist 12, 186 - 191 (1971)

URNEY, C.W. and W. FRIED

Further studies on the erythropoietic effect
of androgens
J. Lab. Clin. Med. 65, 775 - 782 (1965)

HARRIS, C. and W.T. BURKE

The changing cellular distribution in bone marrow of the normal albino rat between one and fifty weeks of age
Amer.J.Path. 33, 931 - 944 (1957)

HARTWICH, G., G. SCHWANITZ und J. BECKER

Chromosomenaberrationen bei einer Benzol-Leukämie
Dtsch.med.Wschr. 23, 1228 - 1229 (1969)

HARTWICH, G. und G. SCHWANITZ

Chromosomenuntersuchungen nach chronischer Benzol-Exposition
Dtsch.med.Wschr. 97, 45 - 49 (1972)

HAUG, H.

Die Treffermethode. Ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt
2. Anat. Entwicklungsgeschichte 118, 302 - 312 (1959)

HESS, W.

Atmung und Gärung bei der experimentellen Benzol-Leukämie
Erkf.Zentralblatt Path. 47, 522 - 533 (1935)

HUGULEY, C.M.JR.

Aplastic anemia treated with prednisone, thyroid, testosterone and growth hormone
Blood 15, 426 (1962)

MANACONE, A. und G. CICHELLA

Veränderungen der innersekretorischen Drüsen bei der Benzolvergiftung im Tierexperiment
Sci.med.Ital.(dtsh.Ausgabe) 8, 61 - 81 (1959)

ICHII, S. and N. YAGO

Hormonal regulation of aminopyrine N-demethylase system in rat liver
J. Biochem. 65, 597 - 601 (1969)

IKEDA, M.

Enzymatic studies on benzene intoxication
J. Biochem. 55, 231 - 243 (1964)

ITO, U.

Electron microscopic study on benzene intoxicated red bone marrow, with special references to its reticuloendothelial structure
Bull. Tokyo Med. Deut.Univ. 12, 1 - 29 (1965)

JACOBSON, W., R.L.SIDMAN and L.K. DIAMOND

The effect of testosterone on the uptake of tritiated thymidine by the bone marrow of children
In: "Erythropoietin" Vol. 149 p. 389 - 405
Ann. N.Y. Acad. Sci 1968

JEPSON, J.H. and L. LOWENSTEIN

The effect of testosterone, adrenal steroids and prolactin on erythropoiesis
Acta haemat.Basel 38, 292 - 299 (1967)

JONLK, J., H. GRZYBEK, M. KAMINSKI und D. KOCHANSKA

Histochemische Lokalisation verschiedener Enzyme in der Mäuseleber bei akuter Benzolvergiftung
Int.Arch. Gewebepath. Gewebehyg. 32, 342 - 353 (1966)

JONLK, J., M. KAMINSKI, A. KARBOWSKI und H. GRZYBEK

Einfluß subakuter Benzolvergiftung auf das Verhalten einiger Enzyme in der Niere von Mäusen
Int. Arch. Gewebepath. Gewebehyg. 24, 140 - 147 (1967)

KÄHLER, J.J. und H. MERKER

Chronisch-myeloische Leukämie bei langjährigem Kontakt mit Benzol
Dtsch.med.Wschr. 86, 1135 - 1139 (1961)

KATZ, R., G.W. COOPER, A.S. GORDON and E.D. ZANJANI

Studies on the site of production of erythropoietin
Ann. N.Y. Acad.Sci.. 149, 120 - 127 (1966)

KEIGHTLY, G. and P.H. LOWY

Actinomycin and erythropoiesis and the production of erythropoietin in mice
Blood 27, 637 - 645 (1966)

KENNEDY, B.J. and A.S. GILBERTSEN

Increased erythropoiesis induced by androgenic-hormone therapy
New Engl. J. Med. 16, 719 - 726 (1957)

KENNEDY, B.J.

Stimulation of erythropoiesis by androgenic hormone
Ann. Int. Med. 57, 917 - 936 (1962)

KILLINGER, D.W.

Testosterone
Cdn. Med. Ass. J. 103, 733 - 735 (1970)

KOHLI, P., H.E. BRUNNER und W. SIEGENTHALER

Erythroleukämie nach chronischer Benzolintoxikation
Schweiz.med.Wschr. 97, 368 (1967)

KOIKE, S., K. KAWAI and H. SUGIMOTO

Experimental studies on benzene poisoning
I. Effect of benzene on the blood and bone marrow in albino rats
Bull.Nat.Inst.Indust.Health 2, 1 - 16 (1959)

KUBANEK, B., W.S. TYLER, L. FERRARI, D. HOWARD und F. STOHLMAN JR.

Die Wirkung von Erythropoetin auf die hämatopoetische Stammzelle
Hämat.Bluttransf. 8, 26 - 29 (1969)

KURATOWSKA, Z.

The renal mechanism of the formation and inactivation of erythropoietin
Ann.N.Y. Acad.Sci 149, 128 - 134 (1968)

KURTIDES, E.S. and H.L. ALT

Remission of hypoplastic anemia in an adult following combined androgen and corticosteroid therapy
J.Bull.Northwest.Univ.Med.School 36, 325 - 328 (1962)

LAMPE, J., J. BEHLKE, W. GRAF, K. MÜLLER und W. SCHELER

Zum Einfluß des Benzols auf Eigenschaften des Human-Hämoglobins
Acta biol.med.germ. 26, 911 - 916 (1971)

LASSOTA, Z.

Phosphatasen und ihre Teilnahme am Gewebemetabolismus
Postępy Hig.Med.dosw. 13, 158 - 165 (1959)

LATTA, J. and L. DAVIES

Effects on the blood and hematopoietic organs
of the albino rat of repeated administration of
benzene
Arch.Path. 31, 55 - 67 (1941)

LEWIS, S.M.

Course and prognosis in aplastic anemia
Brit.Med.J. 1, 1027 - 1031 (1965)

LEWIS, J.P., E.T. WELCH, W.A. NEAL, R.R. MOORES, W.C. LEWIS III,
C.S. WRIGHT, L.L. SMITH and C.M. DU BOSE JR.

The selective inactivation of an ESF-generating
factor (EGF) in the presence of erythropoietin
(ESF)
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 137, 783 - 785 (1971)

LIGNAC, G.O.E.

Verschiedene Leukämieformen durch Benzol bei
weißen Mäusen
Klin.Wschr. 12, 109 - 110 (1933)

LINDEMANN, R.

Erythropoiesis inhibiting factor in urine
Israel J. Med. Sci 7, 1007 - 1011 (1971)

LUDWIG, H. und A. WERTHEMANN

Benzolmyelopathien
Schweiz.Med.Wschr. 92, 378 - 384 (1962)

MAINWARING, W.I.P.

A. soluble androgen receptor protein in rat
prostate Abstract 41
Acta endocr. K'hvn Suppl. 138, (1969)

MALGOR, L.A. and J.W. FISHER

Effects of erythropoietin and testosterone on
erythropoiesis in bone marrow of isolated per-
fused hind limbs of dogs
Acta haemat. 43, 321 - 328 (1970)

MARTENS, H.

"Histologische und histometrische Untersuchungen
des Femur- und Wirbelmarks von Ratten bei ver-
schieden langer Benzolintoxikation"
Inaugural-Dissertation Gießen 1971

MARTIN, H. und H. ECKERT

quantitative morphologische Untersuchungen der
Erythropoese an der Ratte nach Nierenvenendros-
selung
Exp. Path. 4, 120 - 127 (1970)

MATSUSHITA, T.

Experimental studies on the disturbance of
hematopoietic organs due to benzene intoxication
Nagoya J. med. Sci. 28, 204 - 234 (1966)

McDONALD, T.P., T.J. MITCHELL and R.D. LANGE

Effects of testosterone and erythropoietin on
rabbit bone marrow cells
Israel J. Med. Sci. 7, 885 - 891 (1971)

Mc LEAN, J.A.

Blood dyscrasia after contact with petrol
containing benzene
Med. J. Australia 47, 845 - 849 (1960)

MERKER, H.

Benzol und die Früherkennung seiner blutschädigen
Wirkung
Med.Klin. 57, 1254 - 1262 (1962)

MIESCHER, P., A. WERTHEMANN und H. LÜDIN

Erythromyeloeseähnliche Hämopathie als Folge einer
Benzolintoxikation
Acta haemat. (Basel) 25, 308 - 320 (1961)

MIRAND, E.A., A.S. GORDON and J. WENIG

Mechanism of testosterone action in erythropoiesis
Nature 206, 270 - 272 (1965)

MOESCHLIN, S.

Exogen bedingte toxische Veränderungen des Knochen-
markes
Schweiz. med. Wschr. 92, 1623 - 1631 (1962)

MOESCHLIN, S.

"Klinik und Therapie der Vergiftungen"
THIEME-Verlag STUTTGART 1964

MOLINARI, P.F.

Androgens and erythropoiesis in bone marrow
II. Effect of testosterone propionate on ⁵⁹Fe
concentration in erythrocytes and bone marrow
Separatum Experientia 26, 531 - 532 (1970)

PAOLINO, W., L. RESEGOTTI e S. SARTORIS

Comportamento dei Sulfridili serici e tessutali
nell' Intossicazione sperimentale da Benzdo
Folia Med.Nap. 43, 762 - 769 (1961)

PERRY, S. and J.C. MARSH

Uptake of tritiated thymidine by leukemic
cells: Effect of various leukocyte preparations
Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 115, 51 - 54 (1964)

PERRY, S. and R.C. GALLO

Physiology of human leukemic leukocytes:
Kinetic and biochemical considerations
In: "Regulation of Hematopoiesis"
Editor: A.S. GORDON
Vol. 2 p. 1221 - 1272
APPLETON-CENTURY-CRAFTS NEW YORK 1970

PERRY, S.

Proliferation of myeloid cells
Annual Rev. Med. 22, 171 - 184 (1971)

PFLANZAGL, J.

"Allgemeine Methodenlehre der Statistik II"
SAMMLUNG GÜSCHEN BERLIN 1966

PHILIP, P. and M.K. JENSEN

Benzene induced chromosome abnormalities
in rat bone marrow cells
Acta path. microbiol. scand section A 78,
489 - 490 (1970)

POCHELDY, C.

Aplastic anemia in children
II. Current concepts in therapy
Clin. Med. 76, 26 -- 32 (1969)

POINSO, R., J.N. BONDIL et G. RUF

Leucose lymphoïde benénique
Bull.Soc.méd. Hôpitaux de Paris 70, 13 - 15 (1954)

POWSNER, E.R. and L. BERMAN

Effect of erythropoietin on DNA synthesis by
erythroblasts in vitro
Blood 30, 189 - 197 (1967)

RACHNER, H.

Chloroleukämie als Folge einer Benzolvergiftung
Dtsch.med.Wschr. 70, 219 - 221 (1944)

MOLINARI, P.F. and H. ROSENKRANTZ

Erythropoietic activity and androgenic implications
of 29 testosterone derivatives in orchiectomized
rats
J.Lab.Clin.Med. 78, 399 - 410 (1971)

MORELLI, A.

Il problema dell' Emopatia Benzolica
Lav. Umano 10, 337 - 348 (1958)

MORIYAMA, Y. and T. SHIMOTORI

Studies on erythropoiesis inhibiting factor (EIF)
II. The site of formation of EIF
Acta haemat. 44, 321 - 326 (1970)

MURPHY, G.P., E.A. MIRAND and J.T. GRACE

Erythropoietin activity in anephric or renal
allografted man
Ann. Surg. 170, 581 - 587 (1969) a

MURPHY, G.P., E.A. MIRAND and G.M. KENNY

Renal and extrarenal erythropoietin in man
N.Y. St.J.Med. 69, 2007 - 2011 (1969) b

NAETS, J.P. and M. WITTEK

Mechanism of action of androgens on erythropoiesis
Amer.J.Physiol. 210, 315 - 320 (1966)

NATHAN, D.G., E. SCHUPAK, F. STOHLMAN J.R. and J.P. MERRIL

Erythropoiesis in anephric man
J. clin. Invest. 43, 2158 - 2163 (1964)

NEGHELES, T.F.

Internationales Symposium über biomolekulare und
klinische Aspekte der Synthese, Struktur und
Funktion des Hämoglobins
Medical Tribune Nr. 38 17. Sept. 1971

NOESKE, K. and H. MÄRTENS

Histologische und histometrische Untersuchungen
am Benzol-geschädigten Rattenknochenmark
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 355, 50 - 65 (1971)

NOVIKOFF, A.B., J. DRUCKER, W.Y. SHIN and S. GOLDFISCHER

Further studies of the apparent adenosine triphosphatase
activity of the cell membranes in formal-calcium-
fixed tissue
J.Histochem.Cytochem. 4, 434 - 451 (1961)

RAPOPORT, S.M.

"Medizinische Biochemie"
VEB Verlag VOLK und GESUNDHEIT
5. Auflage BERLIN 1969

REISNER, E.H.

Tissue culture of bone marrow
II. Effect of steroid hormones on hematopoiesis
in vitro
Blood 27, 460 - 469 (1966)

REMMELE, W.

"Humorale Steuerung der Erythropoese"
SPRINGER-Verlag
BERLIN-GÖTTINGEN-HEIDELBERG 1963

ROHR, E.

"Das menschliche Knochenmark"
THIEME-Verlag 3. Auflage STUTTGART 1960

RONDANELLI, E.G., P. GORINI, D. PECORARI, N. TROTTA et R. COLOMBI

Effets du benzène sur la mitose érythroblastique.
Investigations à la microcinématographique en
contraste de phase
Acta haemat. (Basel) 26, 281 - 302 (1961)

RONDANELLI, E.G., P. GORINI, G. GERNA and E. MAGLIULO

"Pathology of Erythroblastique Mitosis in
Occupational Benzenic Erythropathy and Erythremia"
Verlag S. KARGER BASEL-NEW YORK 1970

ROZERA, G.

Phosphatase activity of erythrocytes and serum
in chronic experimental benzolism
Folia Med. Nap. 42, 1572 - 1577 (1960)

ROZERA, G., G. COLICCHIO e C. ELININO

Sul Rapporti tra Attività mitotica Midollae e Fenoli
nel Benzolismo sperimentale
Folia Med. Nap. 42, 1558 - 1571 (1960)

SAITA, G. e E.C. VIGLIANI

Sull' azione leucemogena del benzolo
Med. Lav. 53, 581 - 586 (1962)

SANCHEZ-MEDAL, L., J. FIEDO, E. TORRE-LOPEZ and R. DERBEZ

Effect of oxymetholone in refractory anemia
Arch. Int. Med. 113, 721 - 729 (1964)

SANCHEZ-MEDAL, L., A. GOMEZ-LEAL, L. DUARTE and M.G. RICO

Anabolic anergenic steroids in the treatment
of acquired aplastic anemia
Blood 34, 283 - 300 (1969)

SANTESSON, D.G.

Über Vergiftungen mit Steinkohlenteerbenzin;
vier Todesfälle
Arch. Hyg. 31, 336 - 376 (1897)

SCHILLOWA, A.

Veränderungen bei chronischer Benzolvergiftung
Folia haemat. Lpz. 49, 447 - 453 (1933)

SCHOOLEY, J.C.

Responsivness of hematopoietic tissue to
erythropoietin in relation to the time of
administration and duration of action of the
hormone
Blood 25, 795 - 808 (1965)

SCHOOLEY, J.C.

Inhibition of erythropoietic stimulation by
testosterone in polycythemic mice receiving
antierythropoietin
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 122, 402 - 403 (1966)

SCHRENK, H.H., W.P. YANT, S.J. PEARCE, F.A. PATTY and R.R. SAYE

Absorption, distribution and elimination of
benzene by body tissues and fluids of dogs
exposed to benzene vapour
J.Ind.Hyg.Toxicol. 23, 20 - 34 (1941)

SCOTT, J.L., G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE

Acquired aplastic anemia. An analysis of
39 cases and review of the pertinent literature
Medicine 38, 119 - 172 (1959)

SELLING, L.

Benzol als Leukotoxin; Studien über die Degene-
ration und Regeneration des Blutes und der
hämatoopoetischen Organe
Beitr. path. Anat. 51, 576 - 611 (1911)

SELLING, L.

Benzol as a leucotoxin
Johns Hopkins Hosp. Rep. 17, 83 - 142 (1916)

SHIRAKURA, T., M. AZUMA and T. MAEKAWA

Studies on erythropoietic action of testosterone
Acta haemat. 38, 49 - 56 (1967)

SILINK, S.J. and E.G. FIRKIN

An analysis of hypoplastic anemia with special references to the use of oxymetholone (Adroyd^R), in its therapy
Australas. Ann. Med. 17, 224 - 235 (1968)

SPECK, B., Th. SCHNIDER, U. GERBER und S. MOESCHLIN

Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Benzols auf das Knochenmark
Schweiz. med. Wsc-hr. 96, 1274 - 1276 (1966)

STENBERG, B.

Bone marrow regeneration in experimental benzene intoxication
Blood 4, 550 - 556 (1949)

STEINGLASS, P., A.S. GORDON and H.A. CHARIPPER

Effect of castration and sex hormones on blood of the rat
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 48, 169 - 177 (1941)

STOHLMAN, F. JR.

Erythropoiesis
N. Engl. J. Med. 16, 342 - 347 (1962)

TARCEFF, E.M., N.M. KONTCHALOVSKAYA and L.A. ZORINA

Benzene leucemias
Acta Unio internat. cancr., Bruxelles 19, 751 - 755 (1963)

TAUSK, M.

"Pharmakologie der Hormone"
THIEME-Verlag STUTTGART 1970

TILL, J.E. and E.A. Mc CULLOCH

A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells
Radiat. Res. 14, 213 (1961)

TOLMACH, B.G. WEISS and L.E. HOPWOOD

Ionizing radiation and the cell cycle
Fed. Proc. 30, 1742 - 1751 (1971)

TRUHAUT, R., C. PAOLETTI, M. BOIRON et M. TUBIANA

Etudes expérimentales sur la Toxicologie du Benzène
Arch. Malad. Profess. 20, 121 - 136 (1959)

VIGLIANI, E.C. and G. SAITA

Benzene and leukemia
N.Engl. J. Med. 271, 872 - 876 (1964)

VILLANI, C., G. MASSEI e R. ZANOBINI

La eritropoiesi nella emopatia Benzolica
Sperimentale
Folia medica Nap. 43, 842 - 860 (1960)

VOGEL, J.M., R.A. YANKEE, H.R. KIMBALL, S.M. WOLFF and S. PERRY

The effect of etiocholanolone on granulocyte
kinetics
Blood 30, 474 - 484 (1967)

VOLLMER, E.P. and A.S. GORDON

Effect of sex and gonadotropic hormones upon
the blood picture of the rat
Endocrinology 29, 828 - 837 (1941)

VORERODT, A.

Die Teilnahme der Phosphatasen im intracellu-
laren Umsatz
Postępy Hig. Med. dęsw. 13, 200 - 206 (1959)

WARBURG, O.

"Über den Stoffwechsel der Tumoren"
SPRINGER-Verlag BERLIN 1926

WEIPEL, E.W.

Principles and methods for the morphometric
study of the lung and other organs
Lab. Invest.J.exp.path. 12, 131 - 155 (1963)

WEISKOTTEN, H.G., S.C. SCHWARTZ and H.S. STEENSLAND

The action of benzol
I. On the significance of myeloid metaplasia
of the spleen
J.Med.Res. 33, 127 - 140 (1915 - 16)

WEISKOTTEN, H.G., S.C. SCHWARTZ and H.S. STEENSLAND

The action of benzol
II. The deuterophase of the diphasic leucopenia
and antigen-antibody reaction
J.Med.Res. 35, 63 - 69 (1916)

WEISKOTTEN, H.G. and H.S. STEENSLAND

The action of benzol
V. The diphasic leucopenia as a polynuclear
amphophilie phenomenon (rabbit)
J.Med.Res. 39, 485 - 494 (1919)

WILLIAMS, R.T.

"Detoxitation Mechanisms"
WILEY NEW YORK Second edition 1959

WIRTSCHAFTER, Z.T. and M.G. BISCHEL

Reticulo-endothelial response to benzene
Arch. Environ. Health 1, 10 - 16 (1960)

ZEYER, H.G. und W. BAADER

Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin Bd. II
Vergiftung durch Benzol und seine Homologen
URBAN und SCHWARZENBERG
MÜNCHEN-BERLIN-WIEN 1961

Tabelle 1: Übersicht über Behandlungsarten und Behandlungsdauer der hämatologisch und gewichtsmäßig untersuchten Ratten.

Gruppenbezeichnung	Behandlungsart	Gesamt- tier- zahl	Versuchsdauer und Zahl der jeweils untersuchten Tiere
Kontrollgruppe	1 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	6	0, 28, 56 Tage 6, 3, 3 Tiere
Oxymetholongruppe	30 mg Oxymetholon pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	17	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70 Tage 17, 3, 3, 3, 3, 2, 1, 2 Tiere
Benzolgruppe	1,5 ml Benzol pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	7	0, 4, 7, 11, 14, 18, 21 Tage 7, 4, 3, 4, 2, 2 Tiere
Simultan behandelte Benzol- und Oxyme- tholongruppe	1,5 ml Benzol und 30 mg Oxy- metholon pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	25	0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 Tage 25, 14, 14, 15, 15, 11, 7, 4 Tiere

Tabelle 2: Übersicht über Behandlungsarten und Behandlungsdauer der Ratten mit histometrischer Bearbeitung von Femur- und Wirbelmark

Gruppenbezeichnung	Behandlungsart	Gruppen-Nr. f. statistische Auswertung	Gesamt-tierzahl	Versuchsdauer und Zahl der jeweils untersuchten Tiere
Kontrollgruppe	1 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	1	3	28 Tage 3 Tiere
Oxymetholongruppe	30 mg Oxymetholon pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	2 3 4 5	12	7, 14, 21, 28 Tage 3, 3, 3, 3 Tiere
Benzolgruppe	1,5 ml Benzol pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	6 7 8	7	7, 14, 21 Tage 3, 2, 2 Tiere
Simultan behandelte Benzol- und Oxymetholongruppe	1,5 ml Benzol und 30 mg Oxymetholon pro kg Körpergewicht und Tag s.c.	9 10 11 12 13 14	21	7, 14, 21, 28, 42, 49 Tage 3, 3, 4, 4, 3, 4 Tiere

Tabelle 3:

Erythrozytenzahl/mm³ Blut (Variable Nr. 1 der statistischen Berechnungen) der Kontrolltiere

Tier-Nr.	Behandlungs- dauer	0 Tage	28 Tage	56 Tage
1		8,86 x 10 ⁶	9,10 x 10 ⁶	
2		8,61 x 10 ⁶	8,59 x 10 ⁶	
3		8,10 x 10 ⁶	8,14 x 10 ⁶	
52		9,79 x 10 ⁶		9,24 x 10 ⁶
53		9,09 x 10 ⁶		10,19 x 10 ⁶
54		9,14 x 10 ⁶		9,55 x 10 ⁶
Mittelwert				
± Standardabweichung		8,93 x 10 ⁶ ± 0,57	8,61 x 10 ⁶ ± 0,48	9,66 x 10 ⁶ ± 0,48

Tabelle 4:

Leukozytenzahl/mm³ Blut (Variable Nr. 2 der statistischen Berechnungen) der Kontrolltiere

Tier-Nr.	Behandlungs- dauer	0 Tage	28 Tage	56 Tage
1		14 999	12 343	
2		11 718	12 538	
3		11 281	11 062	
52		8 420		9 840
53		11870		9 775
54		10 078		11 613
Mittelwert				
± Standard- abweichung		11394 ± 2187	11980 ± 801	10409 ± 1043

Tabelle 5:
Hämoglobingehalt (g%) (Variable Nr. 3 der statistischen Berechnungen) der Kontrolltiere

Tier-Nr.	Behandlungs- dauer	Hämoglobingehalt (g%)		
		0 Tage	28 Tage	56 Tage
1		14,2	14,0	
2		13,6	13,8	
3		13,9	13,9	
52		14,2		14,4
53		13,4		14,0
54		14,0		14,4
Mittelwert				
± Standardabweichung		13,88 ± 0,31	13,90 ± 0,10	14,26 ± 0,22

Tabelle 6:

HbE (pg) (Variable Nr. 4 der statistischen Berechnungen)
der Kontrolltiere

Tier-Nr.	Behandlungs- dauer	0 Tage	28 Tage	56 Tage
1		16,0	15,4	
2		15,7	16,1	
3		17,1	17,1	
52		14,5		15,6
53		14,7		13,7
54		15,3		15,1
Mittelwert				
± Standardabweichung		15,55 ± 0,93	16,20 ± 0,85	14,79 ± 0,95

Tabelle 7:

Gewicht (g) (Variable Nr. 14 der statistischen Berechnungen)
der Kontrolltiere

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	28 Tage	56 Tage
1		338	320	
2		380	360	
3		340	324	
52		405		394
53		446		406
54		480		411
Mittelwert		398,16	335,00	403,66
± Standardabweichg.		± 57,20	± 22,00	± 8,73

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	42 Tage	56 Tage	70 Tage
4		$8,24 \times 10^6$	$8,72 \times 10^6$						
5		$7,67 \times 10^6$	$8,97 \times 10^6$						
6		$8,46 \times 10^6$	$9,36 \times 10^6$						
7		$7,60 \times 10^6$		$8,69 \times 10^6$					
8		$8,15 \times 10^6$		$8,60 \times 10^6$					
9		$9,20 \times 10^6$		$8,62 \times 10^6$					
10		$8,85 \times 10^6$			$8,07 \times 10^6$				
11		$8,30 \times 10^6$			$9,19 \times 10^6$				
12		$8,52 \times 10^6$			$7,90 \times 10^6$				
13		$8,71 \times 10^6$				$9,30 \times 10^6$			
14		$8,40 \times 10^6$				$8,39 \times 10^6$			
15		$8,64 \times 10^6$				$9,30 \times 10^6$			
56		$9,79 \times 10^6$					$9,54 \times 10^6$		
59		$8,56 \times 10^6$					$9,33 \times 10^6$		
57		$9,19 \times 10^6$						$10,33 \times 10^6$	
55		$9,90 \times 10^6$							$11,00 \times 10^6$
60		$9,86 \times 10^6$							$9,05 \times 10^6$
Mittelwert		$8,71 \times 10^6$	$9,02 \times 10^6$	$8,64 \times 10^6$	$8,39 \times 10^6$	$9,00 \times 10^6$	$9,44 \times 10^6$	$10,33 \times 10^6$	$10,02 \times 10^6$
± Standardabweichg.		± 0,69	± 0,32	± 0,05	± 0,70	± 0,53	± 0,15	± 0,0	± 1,38

Tabelle 10: Hämoglobingehalt (g %) (Variable Nr. 3),
der mit Oxymetholon behandelten Tiere

Tier-Nr.:	Behandl.- dauer	Hämoglobingehalt (g %)									
		0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	42 Tage	56 Tage	70 Tage		
4		13,8	14,0								
5		13,8	13,9								
6		14,0	14,0								
7		13,8		14,3							
8		14,0		14,0							
9		13,9		13,8							
10		13,4			13,4						
11		14,2			14,0						
12		13,4			13,3						
13		14,2				14,3					
14		13,8				14,2					
15		13,8				13,8					
56		14,0					13,8				
59		13,9					15,0				
57		14,0						13,4			
55		13,8							15,6		
60		14,4							15,0		
Mittelwert		13,69	13,97	14,03	13,57	14,10	14,40	13,40	15,30		
± Standardabweichg.		± 0,24	± 0,06	± 0,25	± 0,38	± 0,26	± 0,84	± 0,00	± 0,42		

Tabelle 11: HbE (pg) (Variable Nr. 4), der mit Oxymetholon behandelten Tiere

Tier-Nr.:	Behandl.- dauer		0 Tage		7 Tage		14 Tage		21 Tage		28 Tage		42 Tage		56 Tage		70 Tage	
4			16,7		16,1													
5			17,9		15,5													
6			16,5		15,0													
7			18,1				16,5											
8			17,1				16,3											
9			15,1				16,0											
10			15,1						16,6									
11			17,1						15,2									
12			15,7						16,8									
13			16,3								15,4							
14			16,4								16,9							
15			15,9								14,8							
56			14,3										14,5					
59			16,2										16,1					
57			13,9												14,6			
55			13,9														14,2	
60			14,6														16,6	
Mittelwert			16,06		15,53		16,27		16,20		15,70		15,26		14,6		15,37	
± Standardabweichung			± 1,21		± 0,55		± 0,25		± 0,87		± 1,08		± 1,13		± 0,6		± 1,68	

Tabelle 12: Gewicht (g) (Variable Nr. 14), der
mit Oxymetholon behandelten Tiere

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	48 Tage	56 Tage	70 Tage
4		335	324						
5		303	303						
6		333	326						
7		340		328					
8		310		285					
9		309		296					
10		349			344				
11		302			276				
12		347			328				
13		312				300			
14		330				353			
15		324				308			
56		341					325		
59		255					255		
57		319						299	
55		340							320
60		378							364
Mittelwert		325,11	318,00	303,00	316,00	320,00	290,00	299,00	342,00
± Standardabweichg.		± 26,65	± 12,70	± 22,30	± 35,6	± 28,60	± 49,49	± 0,00	± 31,11

Tabelle 13: Erythrozytenzahl/mm³ Blut (Variable Nr. 1),
der mit Benzol behandelten Tiere

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	4 Tage	7 Tage	11 Tage	14 Tage	18 Tage	21 Tage
16		8,52x10 ⁶		7,06x10 ⁶				
17		9,88x10 ⁶		7,97x10 ⁶				
18		9,27x10 ⁶		7,40x10 ⁶				
62		10,06x10 ⁶	8,32x10 ⁶		7,29x10 ⁶	6,76x10 ⁶		
63		10,22x10 ⁶	8,98x10 ⁶		6,72x10 ⁶	6,29x10 ⁶		
66		9,05x10 ⁶	8,98x10 ⁶		6,35x10 ⁶		7,00x10 ⁶	5,00x10 ⁶
67		9,64x10 ⁶	6,44x10 ⁶		5,64x10 ⁶		5,67x10 ⁶	5,87x10 ⁶
Mittelwert		9,52x10 ⁶	8,18x10 ⁶	7,48x10 ⁶	6,50x10 ⁶	6,53x10 ⁶	6,34x10 ⁶	5,44x10 ⁶
± Standardabweichg.		± 0,61	± 1,2	± 0,46	± 0,69	± 0,33	± 0,94	± 0,62

Tabelle 14: Leukozytenzahl/mm³ Blut (Variable Nr. 2),
der mit Benzol behandelten Tiere

Tier-Nr.	Behandlungs- dauer	0 Tage	4 Tage	7 Tage	11 Tage	14 Tage	18 Tage	21 Tage
16		10562		3398				
17		10390		2616				
18		12929		4280				
62		8585	3147		3022	2182		
63		11560	4841		2490	1835		
66		10305	5276		1590		895	585
67		11460	5462		960		1455	580
Mittelwert		10827	4682	3431	2016	2008	1175	582
+ Standardabweichung		+ 1349	+ 1056	+ 833	+ 919	+ 245	+ 396	+ 3,5

Tabelle 15: Hämoglobingehalt (g %) (Variable Nr. 3),
der mit Benzol behandelten Tiere

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	4 Tage	7 Tage	11 Tage	14 Tage	18 Tage	21 Tage
16		13,9		13,4				
17		14,1		13,0				
18		13,6		11,9				
62		14,1	12,4		11,3	11,7		
63		14,4	12,9		11,8	11,4		
66		14,2	13,1		11,8			9,0
67		14,6	9,7		10,9			10,0
Mittelwert		14,12	12,02	12,77	11,45	11,55		9,50
+ Standardabweichung		± 0,31	± 1,57	± 0,78	± 0,43	± 0,22		± 0,70

Tabelle 16: HbE (pg) (Variable Nr. 4), der mit Benzol behandelten Tiere

Tier-Nr.:	Behandlungs- dauer	0 Tage	4 Tage	7 Tage	11 Tage	14 Tage	18 Tage	21 Tage
16		16,3		19,0				
17		14,2		16,3				
18		14,6		16,1				
62		14,0	14,9		15,5	17,3		
63		14,0	14,3		17,5	18,1		
66		15,6	14,5		18,5			18,0
67		15,1	15,0		19,3			17,0
Mittelwert		14,82	14,67	17,13	17,70	17,70		17,50
± Standardabweichung		± 0,87	± 0,33	± 1,62	± 1,64	± 0,57		± 0,70

Tabelle 17: Gewicht (g) (Variable Nr. 14), der
mit Benzol behandelten Tiere

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	4 Tage	7 Tage	11 Tage	14 Tage	18 Tage	21 Tage
16		355		323				
17		397		373				
18		399		363				
62		424	373		318	290		
63		459	410		376	328		
66		416	378		366	326	313	289
67		380	369		319	330	310	310
Mittelwert		404,28	382,50	353,00	344,75	318,50	311,50	299,50
± Standardabweichg.	±	33,21	± 18,69	± 26,45	± 30,58	± 19,06	± 2,12	± 14,85

Tabelle 18: Erythrozytenzahl/mm³ Blut (Variable Nr. 1), der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere.

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	35 Tage	42 Tage	49 Tage
25		9,43x10 ⁶	7,70x10 ⁶						
26		9,79x10 ⁶	6,67x10 ⁶						
27		8,52x10 ⁶	7,19x10 ⁶						
28		8,83x10 ⁶		6,99x10 ⁶					
29		8,69x10 ⁶		7,73x10 ⁶					
30		9,17x10 ⁶		7,34x10 ⁶					
31		9,24x10 ⁶			7,17x10 ⁶				
32		9,80x10 ⁶			7,84x10 ⁶				
33		8,95x10 ⁶			8,02x10 ⁶				
34		8,59x10 ⁶			6,44x10 ⁶				
35		8,37x10 ⁶				5,88x10 ⁶			
36		8,95x10 ⁶				7,32x10 ⁶			
37		9,56x10 ⁶				6,40x10 ⁶			





Tabelle 20: Hämoglobingehalt (g %) (Variable Nr. 3), der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere.

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	35 Tage	42 Tage	49 Tage
25		14,4	13,2						
26		14,0	12,0						
27		13,9	12,0						
28		13,8		12,4					
29		13,8		12,8					
30		13,7		11,0					
31		14,0			10,0				
32		14,2			12,0				
33		14,4			12,0				
34		14,0			10,0				
35		14,2				12,0			
36		13,6				10,9			
37		13,9				11,2			
38		13,6				12,0			
69		13,4	13,0	11,2	12,2	12,1	12,1		
76		14,4	12,9	12,4	13,0	12,7	11,9		
78		14,8	11,9	12,3	13,2	12,8	12,0		
79		15,2	13,0	14,0	13,8	13,1	12,8		
73		14,6	13,1	12,3	13,0	12,8	12,4	13,4	
74		14,6	13,7	12,3	13,3	12,6	12,2	12,0	
77		14,6	13,4	12,7	13,4	12,9	11,0	9,0	
68		13,4	11,9	12,0	12,6	12,0	12,6	12,4	13,2
70		14,4	12,8	12,1	12,8	12,9	12,2	12,8	13,8
71		14,2	12,9	12,4	12,7	13,0	12,7	13,2	13,0
72		14,5	12,2	12,0	13,2	12,9	12,3	12,8	14,0
Mittelwert ± Standard- abweichung		14,14 ± 0,44	12,71 ± 0,60	12,27 ± 0,70	12,48 ± 1,12	12,39 ± 0,67	12,20 ± 0,48	12,22 ± 1,49	13,50 ± 0,48



Tabelle 21: HbE (pg) (Variable Nr. 4), der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere.

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	35 Tage	42 Tage	49 Tage
25		15,2	17,1						
26		14,3	18,0						
27		16,3	17,0						
28		15,6		17,7					
29		15,8		16,6					
30		14,9		15,0					
31		15,1			13,9				
32		14,4			15,3				
33		16,0			15,0				
34		16,2			15,5				
35		16,9				20,4			
36		15,1				14,9			
37		14,5				17,5			
38		15,4				16,7			
69		14,6	16,5	15,9	16,0	15,9	15,6		
76		16,4	17,2	15,9	17,3	17,2	14,5		
78		14,8	18,0	16,6	15,6	15,6	17,2		
79		18,2	15,0	19,8	17,8	18,5	15,4		
73		13,3	15,5	20,1	17,9	18,4	15,4	16,1	
74		15,9	16,2	16,0	17,2	18,0	16,6	17,2	
77		14,7	16,6	17,2	17,8	14,9	15,5	15,8	
68		14,2	16,7	15,8	15,9	13,6	15,2	16,4	14,8
70		13,8	14,5	16,9	16,5	15,1	15,3	15,2	16,2
71		14,8	15,6	17,6	16,8	15,7	14,9	17,7	16,4
72		15,0	16,7	19,6	16,7	16,6	16,9	14,3	16,7
Mittelwert ± Standard-		15,25 ± 1,05	16,46 ± 1,56	17,18 ± 1,60	16,34 ± 1,17	16,59 ± 1,76	15,70 ± 1,48	16,09 ± 1,15	16,02 ± 0,84



Tabelle 22: Gewicht (g) (Variable Nr. 14), der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere.

Tier-Nr.	Behandl.- dauer	0 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	28 Tage	35 Tage	42 Tage	49 Tage
25		410	385						
26		417	391						
27		437	388						
28		398		335					
29		361		311					
30		356		319					
31		408			346				
32		320			278				
33		437			380				
34		403			336				
35		381				319			
36		329				267			
37		400				304			
38		345				265			
69		344	336	311	302	283	401		
76		435	386	378	354	334	367		
78		470	358	334	342	319	316		
79		442	375	368	367	324	338		
73		332	314	317	306	306	297	325	
74		332	311	303	296	299	289	309	
77		358	327	289	292	291	295	280	
68		345	337	331	314	298	287	292	285
70		280	265	274	271	252	244	239	252
71		375	349	324	311	290	316	137	318
72		359	334	304	302	289	296	297	297
Mittelwert		379,44	346,85	321,28	319,80	296,00	304,18	294,14	288,00
± Standard-		± 46,18	± 36,57	± 27,73	± 32,58	± 23,11	± 31,19	± 28,71	± 27,50



Tabelle 23: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Kontrolltiere der Gruppe 1^a nach 28-tägiger Beobachtungsdauer.

Nr. der Variablen der Tabellen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	1	9,1 x 10 ⁶	8,61 x 10 ⁶	± 0,48 x 10 ⁶
		2	8,59 x 10 ⁶		
		3	8,14 x 10 ⁶		
2	Leukozyten/mm ³ Blut	1	12343	11980	± 801
		2	12538		
		3	11062		
3	Hb-Gehalt (g %)	1	14,0	13,9	± 0,1
		2	13,8		
		3	13,9		
4	HbE (pg)	1	15,4	16,2	± 0,85
		2	16,1		
		3	17,1		
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	1	15,0	12,0	± 3,0
		2	12,0		
		3	9,0		
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	1	52,7	56,67	± 3,45
		2	58,0		
		3	58,3		
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	1	9,3	10,1	± 1,06
		2	9,7		
		3	11,3		
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	1	6,0	4,0	± 2,43
		2	4,7		
		3	1,3		
9	Fettzellen/Femur (pFA)	1	3,3	3,23	± 1,5
		2	1,7		
		3	4,7		
10	Gefäße/Femur (pFA)	1	13,7	14,0	± 1,18
		2	13,0		
		3	15,2		
11	Blutungen/Femur (pFA)	1	0	0	0
		2	0		
		3	0		
12	Ödeme/Femur (pFA)	1	0	0	0
		2	0		
		3	0		
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	1	17,0	17,23	± 2,66
		2	14,7		
		3	20,0		
14	Gewicht (g)	1	320	335	± 22,0
		2	360		
		3	324		
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	1	14,0	11,9	± 1,83
		2	10,7		
		3	11,0		
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	1	51,3	49,0	± 2,16
		2	47,0		
		3	48,7		
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	1	8,7	10,03	± 1,16
		2	10,7		
		3	10,7		
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	1	6,0	4,43	± 1,4
		2	4,0		
		3	3,3		
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	1	1,0	2,67	± 1,46
		2	3,3		
		3	3,7		
20	Gefäße/Wirbel	1	18,0		



Tabelle 24: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 2 nach 7-tägiger Oxymetholonbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	4 5 6	8,72 x 10 ⁶ 8,97 x 10 ⁶ 9,36 x 10 ⁶	9,02 x 10 ⁶	± 0,323 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	4 5 6	12968 11530 10507	11670	± 1236
3	Hb-Gehalt (g %)	4 5 6	14,0 13,9 14,0	13,97	± 0,06
4	HbE (pg)	4 5 6	16,1 16,0 15,0	15,53	± 0,55
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil= (pFA))	4 5 6	16,7 13,3 13,3	14,43	± 1,96
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	4 5 6	53,3 54,3 56,7	54,77	± 1,75
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	4 5 6	12,7 7,0 4,0	7,9	± 4,42
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	4 5 6	4,7 4,27 3,7	4,37	± 0,58
9	Fettzellen/Femur (pFA)	4 5 6	0,3 2,7 1,3	1,43	± 1,21
10	Gefäße/Femur (pFA)	4 5 6	12,3 18,0 21,0	17,1	± 4,42
11	Blutungen/Femur (pFA)	4 5 6	0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	4 5 6	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	4 5 6	12,6 28,7 22,3	18,53	± 5,2
14	Gewicht (g)	4 5 6	32,4 303 326	318	± 12,7
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	4 5 6	6,7 13,3 11,0	10,33	± 3,35
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	4 5 6	56,7 57,0 54,3	56,0	± 1,48
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	4 5 6	9,0 3,7 7,0	6,57	± 2,68
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	4 5 6	7,7 4,3 9,7	7,23	± 2,73
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	4 5 6	0,7 1,0 2,7	1,47	± 1,08
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	4 5 6	19,3 20,7 16,3	18,77	± 2,25



Tabelle 25: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 3 nach 14-tägiger Oxy-metholonbehandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	7 8 9	8,69 x 10 ⁶ 8,6 x 10 ⁶ 8,63 x 10 ⁶	8,64 x 10 ⁶	± 0,046 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	7 8 9	10343 8093 11562	9990	± 1760
3	Hb-Gehalt (g %)	7 8 9	14,3 14,0 13,8	14,03	± 0,25
4	HbE (pg)	7 8 9	16,5 16,3 16,0	16,27	± 0,25
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	7 8 9	13,7 11,0 10,7	11,8	± 1,65
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	7 8 9	55,7 52,0 57,7	55,13	± 2,89
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	7 8 9	5,3 10,3 6,7	7,43	± 2,58
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	7 8 9	4,0 4,7 4,3	4,33	± 0,35
9	Fettzellen/Femur (pFA)	7 8 9	3,3 3,3 1,3	2,63	± 1,16
10	Gefäße/Femur (pFA)	7 8 9	18,0 18,7 19,3	18,67	± 0,65
11	Blutungen/Femur (pFA)	7 8 9	0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	7 8 9	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	7 8 9	21,3 22,0 20,6	21,3	± 0,7
14	Gewicht (g)	7 8 9	328 285 296	303	± 22,3
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	7 8 9	13,0 13,3 12,0	12,77	± 0,68
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	7 8 9	49,3 46,7 53,7	49,9	± 3,54
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	7 8 9	10,7 13,0 9,0	10,09	± 2,0
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	7 8 9	3,3 4,3 5,0	4,2	± 0,85
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	7 8 9	5,3 5,0 4,7	5,0	± 0,3
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	7 8	18,3 17,7	17,23	± 1,36



Tabelle 26: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 4 nach 21-tägiger Oxymetholonbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	10 11 12	8,07 x 10 ⁶ 9,19 x 10 ⁶ 7,9 x 10 ⁶	8,39 x 10 ⁶	± 0,7 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	10 11 12	13968 8624 11374	11320	± 2672
3	Hb-Gehalt (g %)	10 11 12	13,4 14,0 13,3	13,57	± 0,38
4	HbE (pg)	10 11 12	16,6 15,2 16,8	16,2	± 0,87
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	10 11 12	7,3 8,3 17,7	11,1	± 5,74
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	10 11 12	55,0 62,3 55,3	57,67	± 4,03
7	Eosinophile Granulozyten Femur (pFA)	10 11 12	18,3 7,7 8,0	11,4	± 6,15
8	Megakaryocyten/Femur (pFA)	10 11 12	5,0 2,3 3,7	3,67	± 1,35
9	Fettzellen/Femur (pFA)	10 11 12	0,3 2,7 2,3	1,77	± 1,29
10	Gefäße/Femur 6 (pFA)	10 11 12	14,0 16,7 13,0	14,57	± 1,91
11	Blutungen/Femur (pFA)	10 11 12	0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	10 11 12	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	10 11 12	14,3 19,4 15,3	16,33	± 2,7
14	Gewicht (g)	10 11 12	344 276 328	316	± 35,6
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	10 11 12	12,0 16,3 13,7	14,67	± 2,33
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	10 11 12	51,0 47,7 54,3	51,0	± 3,3
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	10 11 12	17,3 4,7 10,0	10,67	± 6,33
18	Megakaryocyten/Wirbel (pFA)	10 11 12	5,7 5,7 3,7	5,03	± 1,16
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	10 11 12	2,7 4,0 3,0	3,23	± 0,68
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	10 11 12	11,3 21,7 13,3	15,43	± 5,52



Tabelle 27: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 5 nach 28-tägiger Oxy-metholon-Behandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	13 14 15	9,3 x 10 ⁶ 8,39 x 10 ⁶ 9,3 x 10 ⁶	9,0 x 10 ⁶	± 0,53 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	13 14 15	12093 15593 17718	15130	± 2840
3	Hb-Gehalt (g %)	13 14 15	14,3 14,2 13,8	14,1	± 0,26
4	HbE (pg)	13 14 15	15,4 16,9 14,8	15,7	± 1,08
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	13 14 15	13,0 16,0 15,3	14,77	± 1,57
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	13 14 15	57,3 55,0 59,7	57,33	± 2,35
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	13 14 15	3,0 5,3 4,7	4,33	± 1,19
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	13 14 15	4,3 4,3 2,0	3,87	± 1,69
9	Fettzellen/Femur (pFA)	13 14 15	1,3 0,7 0,3	0,77	± 0,5
10	Gefäße/Femur (pFA)	13 14 15	21,0 17,7 18,0	18,9	± 1,83
11	Blutungen/Femur (pFA)	13 14 15	0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	13 14 15	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	13 14 15	22,3 16,4 16,3	19,67	± 2,28
14	Gewicht (g)	13 14 15	300 323 306	320	± 28,6
15	erythropoese/Wirbel (pFA)	13 14 15	14,7 17,7 12,0	14,8	± 2,85
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	13 14 15	53,3 50,7 56,7	53,57	± 3,0
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	13 14 15	5,7 6,7 7,0	6,47	± 0,68
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	13 14 15	4,3 5,0 6,0	5,1	± 0,85
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	13 14 15	1,0 0,7 0,3	0,67	± 0,35
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	13 14 15	21,0 19,3 19,3	19,43	± 1,5



Tabelle 28: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Messwerte der Tiere der Gruppe 6* nach 7-tägiger Benzolbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	16 17 18	7,06 x 10 ⁶ 7,97 x 10 ⁶ 7,4 x 10 ⁶	7,48 x 10 ⁶	± 0,46 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	16 17 18	3398 2616 4280	3431	± 833
3	Hb-Gehalt (g %)	16 17 18	13,4 13,0 11,9	12,77	± 0,78
4	HLE (pE)	16 17 18	19,0 16,3 16,1	17,13	± 1,62
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	16 17 18	16,0 11,0 5,0	10,67	± 5,5
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	16 17 18	47,7 50,0 52,0	49,9	± 2,15
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	16 17 18	3,7 2,0 1,7	2,47	± 1,08
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	16 17 18	7,7 5,3 3,7	5,57	± 2,01
9	Fettzellen/Femur (pFA)	16 17 18	3,3 3,7 6,7	4,57	± 1,86
10	Gefäße/Femur (pFA)	16 17 18	21,7 28,0 30,7	26,8	± 4,62
11	Blutungen/Femur (pFA)	16 17 18	0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	16 17 18	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	16 17 18	25,0 31,7 37,4	31,37	± 6,21
14	Gewicht (g)	16 17 18	323 373 363	353	± 26,5
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	16 17 18	15,7 13,0 11,7	13,47	± 2,04
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	16 17 18	47,0 49,3 49,3	46,87	± 2,5
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	16 17 18	3,7 3,7 2,0	3,13	± 0,98
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	16 17 18	7,7 8,3 4,7	6,9	± 1,93
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	16 17 18	4,3 1,7 3,7	3,23	± 1,36
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	16 17 18	21,3 26,7 28,3	25,43	± 3,67



Tabelle 29: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 7 * nach 14-tägiger Benzolbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	62 63	6,76 x 10 ⁶ 6,29 x 10 ⁶	6,53 x 10 ⁶	± 0,33 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	62 63	2182 1835	2008	± 245
3	Hb (g%)	62 63	11,7 11,4	11,55	± 0,22
4	HbE (pg)	62 63	17,3 18,1	17,7	± 0,57
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	62 63	12,7 20,7	16,7	± 5,66
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	62 63	47,3 52,3	49,8	± 3,54
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	62 63	2,3 2,3	2,3	± 0,00
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	62 63	3,3 4,7	4,0	± 0,99
9	Fettzellen/Femur (pFA)	62 63	11,7 4,0	7,85	± 5,44
10	Gefäße/Femur (pFA)	62 63	18,0 16,0	17,0	± 1,41
11	Blutungen/Femur (pFA)	62 63	3,0 0	1,5	± 2,12
12	Ödeme/Femur (pFA)	62 63	1,7 0	0,85	± 1,2
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	62 63	34,4 20,0	27,2	± 10,18
14	Gewicht (g)	62 63	290 328	309	± 26,87
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	62 63	18,7 20,0	19,35	± 0,92
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	62 63	49,3 42,0	45,65	± 5,16
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	62 63	2,7 1,0	1,85	± 1,2
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	62 63	2,0 5,0	3,5	± 2,12
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	62 63	3,0 9,0	6,0	± 4,24
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	62 63	24,3 23,0	23,65	± 0,92
21	Blutungen/Wirbel (pFA)	62 63	0 0	0	0



Tabelle 30+ Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 8 nach 21-tägiger Benzolbehandlung.

Nr. der Variablen der Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1 Erythrozyten/mm ³ Blut	66 67	5,0 x 10 ⁶ 5,87 x 10 ⁶	5,44 x 10 ⁶	± 0,62 x 10 ⁶
2 Leukozyten/mm ³ Blut	66 67	585 580	582	± 3,5
3 Hb-Gehalt (g %)	66 67	9,0 10,0	9,5	± 0,7
4 HbE (pg)	66 67	18,0 17,0	17,5	± 0,7
5 Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	66 67	10,0 26,3	18,15	± 11,53
6 Nichterythropoese/Femur (pFA)	66 67	39,0 42,3	40,65	± 2,33
7 Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	66 67	0 0,3	0,15	± 0,21
8 Megakaryozyten/Femur (pFA)	66 67	3,0 1,3	2,15	± 1,2
9 Fettzellen/Femur (pFA)	66 67	4,7 5,3	5,0	± 0,42
10 Gefäße/Femur (pFA)	66 67	34,0 24,3	29,15	± 6,86
11 Blutungen/Femur (pFA)	66 67	9,3 0	4,65	± 6,57
12 Ödeme/Femur (pFA)	66 67	0 0	0	0
13 Nichtparenchym/Femur (pFA)	66 67	48,0 29,6	38,8	± 13,0
14 Gewicht (g)	66 67	289 310	300	± 14,85
15 Erythropoese/Wirbel (pFA)	66 67	5,7 17,3	11,5	± 8,2
16 Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	66 67	30,7 36,7	33,7	± 4,24
17 Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	66 67	0 0	0	0
18 Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	66 67	2,0 1,7	1,85	± 0,21
19 Fettzellen/Wirbel (pfa)	66 67	5,0 27,3	16,15	± 15,77
20 Gefäße/Wirbel (pFA)	66 67	13,3 17,0	15,15	± 2,62
21 Blutungen/Wirbel (pFA)	66 67	8,0 0	4,0	± 5,65



Tabelle 31: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 9² nach 7-tägiger simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	25 26 27	7,7 x 10 ⁶ 6,67 x 10 ⁶ 7,19 x 10 ⁶	7,19 x 10 ⁶	± 0,46 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	25 26 27	10663 10562 6913	9379	± 2137
3	Hb-Gehalt (g %)	25 26 27	13,2 12,0 12,0	12,4	± 0,69
4	HbE (pg)	25 26 27	17,1 18,0 17,0	17,37	± 0,55
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	25 26 27	18,3 16,0 12,0	15,43	± 3,19
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	25 26 27	54,0 56,7 52,0	54,23	± 2,36
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	25 26 27	4,7 2,7 2,3	3,23	± 1,29
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	25 26 27	5,7 7,0 5,3	6,0	± 0,89
9	Fettzellen/Femur (pFA)	25 26 27	2,3 2,7 7,7	4,23	± 3,0
10	Gefäße/Femur (pFA)	25 26 27	15,0 15,0 20,3	16,77	± 3,06
11	Blutungen/Femur (pFA)	25 26 27	0 0 0,3	0,1	± 0,17
12	Ödeme/Femur (pFA)	25 26 27	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	25 26 27	17,3 17,7 28,3	21,1	± 6,24
14	Gewicht (g)	25 26 27	385 391 388	388	± 30,0
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	25 26 27	13,3 15,7 7,7	12,23	± 4,11
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	25 26 27	50,7 45,3 59,0	51,67	± 6,9
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	25 26 27	4,7 2,0 3,3	3,33	± 1,35
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	25 26 27	4,0 3,0 5,7	4,23	± 1,37
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	25 26 27	10,3 12,0 6,0	9,43	± 3,09



Tabelle 32: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 10* nach 14-tägiger simultaner Benzol- und Oxymetholonbehandlung.

Nr. der Variablen der Tabellen	Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	28 29 30	6,99 x 10 ⁶ 7,73 x 10 ⁶ 7,34 x 10 ⁶	7,35 x 10 ⁶	± 0,37 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	28 29 30	4874 4414 9405	6231	± 2758
3	Hb-Gehalt (g %)	28 29 30	12,4 12,8 11,0	12,07	± 0,95
4	HbE (pg)	28 29 30	17,7 16,6 15,0	16,43	± 1,36
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	28 29 30	6,0 13,0 17,3	12,1	± 5,7
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	28 29 30	44,3 53,0 59,3	52,2	± 7,5
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	28 29 30	0,3 1,7 1,7	1,23	± 0,81
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	28 29 30	5,0 6,3 4,7	5,33	± 0,85
9	Fettzellen/Femur (pFA)	28 29 30	15,7 4,3 2,3	7,43	± 7,23
10	Geißel/Femur (pFA)	28 29 30	21,0 21,7 14,7	19,13	± 3,86
11	Blutungen/Femur (pFA)	28 29 30	7,3 0 0	2,43	± 4,22
12	Ödeme/Femur (pFA)	28 29 30	0,3 0 0	0,1	± 0,17
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	28 29 30	44,3 26,0 17,0	29,1	± 13,9
14	Gewicht (g)	28 29 30	335 311 319	322	± 12,2
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	28 29 30	7,3 12,3 15,7	11,77	± 4,23
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	28 29 30	49,7 60,3 54,7	54,9	± 5,3
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	28 29 30	0,3 2,7 2,3	1,77	± 1,29
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	28 29 30	6,7 5,3 3,7	5,23	± 1,5
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	28 29 30	12,3 3,7 9,7	8,57	± 4,4



Tabelle 33: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Mittelwerte der Tiere der Gruppe 11⁶ nach 21-tägiger simultaner Dancol- und Oxy-metholonbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	31 32 33 34	7,17 x 10 ⁶ 7,34 x 10 ⁶ 8,02 x 10 ⁶ 6,44 x 10 ⁶	7,37 x 10 ⁶	± 0,72 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	31 32 33 34	6171 6687 9999 8655	7878	± 1773
3	Hb-Gehalt (g %)	31 32 33 34	10,0 12,0 12,0 10,0	11,0	± 1,16
4	HbE (pg)	31 32 33 34	13,9 15,3 12,0 15,5	14,92	± 0,71
5	Erythropoiesen/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	31 32 33 34	16,7 15,7 9,7 14,3	14,1	± 3,09
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	31 32 33 34	53,3 46,3 62,7 62,7	56,25	± 7,98
7	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	31 32 33 34	0,3 3,0 2,0 0,7	1,5	± 1,24
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	31 32 33 34	3,0 5,3 4,0 2,3	3,65	± 1,3
9	Fettzellen/Femur (pFA)	31 32 33 34	4,0 5,3 2,7 2,3	3,58	± 1,36
10	Gefäße/Femur (pFA)	31 32 33 34	22,7 24,3 19,0 17,7	20,92	± 3,09
11	Blutungen/Femur (pFA)	31 32 33 34	0 0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	31 32 33 34	0 0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	31 32 33 34	26,7 29,6 21,7 20,0	24,5	± 4,43
14	Gewicht (g)	31 32 33 34	346 278 380 336	337	± 38,4
15	Erythropoese/Femur (pFA)	31 32 33 34	21,3 14,0 13,0 16,3	16,15	± 3,7
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	31 32 33 34	57,3 55,7 63,0 61,7	59,42	± 3,48
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	31 32 33 34	1,0 2,0 2,7 2,3	2,25	± 1,12
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	31 32 33 34	5,3 7,0 7,0 2,0	4,58	± 2,11
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	31 32	4,7 10,7	5,7	± 3,46



Tabelle 34: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Maßwerte der Tiere der Gruppe 12* nach 28-tägiger simultaner Benzol- und Oxy-metholbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	35 36 37 38	5,48 x 10 ⁶ 7,32 x 10 ⁶ 6,4 x 10 ⁶ 7,19 x 10 ⁶	6,7 x 10 ⁶	± 0,68 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	35 36 37 38	2874 2562 4999 2070	3126	± 1292
3	Hb-Gehalt (g %)	35 36 37 38	12,0 10,9 11,2 12,0	11,52	± 0,56
4	HbE (pg)	35 36 37 38	20,4 14,9 17,5 16,7	17,37	± 2,29
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil = pFA)	35 36 37 38	4,7 4,7 14,0 9,0	8,1	± 4,43
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	35 36 37 38	59,3 58,3 56,7 54,3	57,15	± 2,18
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	35 36 37 38	0,0 1,3 3,3 0,7	1,33	± 1,42
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	35 36 37 38	8,3 2,3 4,0 4,7	5,58	± 1,89
9	Fettzellen/Femur (pFA)	35 36 37 38	4,3 5,0 2,3 2,3	3,48	± 1,39
10	Gefäße/Femur (pFA)	35 36 37 38	22,3 25,3 19,7 27,0	23,82	± 3,14
11	Blutungen/Femur (pFA)	35 36 37 38	0 0 0 2,0	0,5	± 1,0
12	Ödeme/Femur (pFA)	35 36 37 38	0 0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	35 36 37 38	27,6 30,3 22,0 31,3	27,8	± 4,17
14	Gewicht (g)	35 36 37 38	319 267 304 265	289	± 27,0
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	35 36 37 38	17,0 10,0 12,6 9,7	12,32	± 3,38
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	35 36 37 38	62,7 58,0 52,7 39,3	53,17	± 10,1
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	35 36 37 38	1,3 5,3 1,7 0,3	2,15	± 2,18
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	35 36 37 38	5,3 7,7 4,7 5,0	5,68	± 1,37
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	35 36 37 38	2,7 3,7 3,7 8,7	5,6	± 2,86



Tabelle 35: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Meßwerte der Tiere der Gruppe 13 nach 42-tägiger simultaner Benzol- und Oxy-metholonbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung	Tier-Nr.	Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	73 74 77	8,32 x 10 ⁶ 6,97 x 10 ⁶ 5,69 x 10 ⁶	6,99 x 10 ⁶	± 0,13 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	73 74 77	10615 7255 3401	7090	± 3610
3	Hb-Gehalt (g %)	73 74 77	13,4 12,0 9,0	11,47	± 2,25
4	HbE (pg)	73 74 77	16,1 17,2 15,8	16,37	± 0,74
5	Erythropoese/Femur (prozentualer Flächenanteil= pFA)	73 74 77	17,0 13,7 15,0	15,57	± 2,93
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	73 74 77	62,3 58,0 56,7	59,0	± 2,93
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	73 74 77	2,3 2,0 0	1,43	± 1,25
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	73 74 77	1,7 4,7 2,0	2,8	± 1,65
9	Fettzellen/Femur (pFA)	73 74 77	4,0 3,7 5,0	4,23	± 0,68
10	Gefäße/Femur (pFA)	73 74 77	12,7 18,0 20,3	17,0	± 3,9
11	Blutungen/Femur (pFA)	73 74 77	0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	73 74 77	0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	73 74 77	16,7 21,7 25,3	21,23	± 4,32
14	Gewicht/Femur (g)	73 74 77	325 309 280	305	± 22,8
15	Erythropoese/Wirbel (pFA)	73 74 77	17,0 13,3 15,7	15,33	± 1,88
16	Nichterythropoese/Wirbel (pFA)	73 74 77	52,7 55,7 55,7	54,7	± 1,73
17	Eosinophile Granulozyten/Wirbel (pFA)	73 74 77	4,3 4,7 0,7	3,23	± 2,2
18	Megakaryozyten/Wirbel (pFA)	73 74 77	1,3 5,0 2,3	2,7	± 1,91
19	Fettzellen/Wirbel (pFA)	73 74 77	2,3 2,3 3,7	2,77	± 0,81
20	Gefäße/Wirbel (pFA)	73 74 77	22,3 19,0 22,0	21,1	± 1,82



Tabelle 36: Zusammenstellung sämtlicher statistisch durchgerechneter Merkmale der Tiere der Gruppe 14^a nach 49-tägiger simultaner Benzol- und Oxyäthylolnbehandlung.

Nr. der Variablen der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-nr.	Einzelwerte	Mittelwerte	Standardabweichung
1	Erythrozyten/mm ³ Blut	68 70 71 72	8,9 x 10 ⁶ 8,52 x 10 ⁶ 7,94 x 10 ⁶ 8,37 x 10 ⁶	8,43 x 10 ⁶	± 0,4 x 10 ⁶
2	Leukozyten/mm ³ Blut	68 70 71 72	6705 10870 19964 10065	11900	± 5671
3	Hb-Gehalt (g %)	68 71 71 72	13,2 13,8 13,0 14,0	13,5	± 0,48
4	HbE (pg)	68 70 71 72	14,8 16,2 16,4 16,7	16,02	± 0,84
5	Erythropoese/Femur (prozentueller Flächenanteil = pFA)	68 70 71 72	12,0 12,3 7,0 9,3	10,15	± 2,5
6	Nichterythropoese/Femur (pFA)	68 70 71 72	59,7 22,0 65,0 67,3	61,75	± 5,5
7	Eosinophile Granulozyten/Femur (pFA)	68 70 71 72	2,0 2,3 3,7 0,7	2,18	± 1,23
8	Megakaryozyten/Femur (pFA)	68 70 71 72	7,0 1,3 2,3 2,3	3,23	± 2,56
9	Fettzellen/Femur (pFA)	68 70	2,0 2,3	2,4	± 0,42
10	Gefäße/Femur (pFA)	68 70 71 72	0 0 0 0	20,25	± 4,36
11	Blutungen/Femur (pFA)	68 70 71 72	0 0 0 0	0	0
12	Ödeme/Femur (pFA)	68 71 71 72	0 0 0 0	0	0
13	Nichtparenchym/Femur (pFA)	68 70 71 72	19,3 29,0 29,0 20,3	22,65	± 4,38
14	Gewicht (g)	68 70 71 72	285 252 318 297	288	± 27,6
15	Erythropoese/Hirbel (pFA)	68 70	7,7 18,7	11,85	± 6,54
16	Nichterythropoese/Hirbel (pFA)	68 70 71 72	58,7 54,0 68,0 59,3	60,0	± 5,84
17	Eosinophile Granulozyten/Hirbel (pFA)	68 70 71 72	4,9 1,7 3,7 0,7	4,03	± 1,25
18	Megakaryozyten/Hirbel (pFA)	68 70 71 72	5,0 1,3 2,7 4,7	4,18	± 1,02
19	Fettzellen/Hirbel (pFA)	68 70 71	2,7 3,0 1,0	3,75	± 1,17



Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	***	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA) ^{††}	1,2,3	0,1		1,824	0,09	--
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	7,666		5,558	2,38	--
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur u. Wirbel (pFA)	1,2,3	0,066		0,923	0,12	--
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	-0,433		1,401	0,53	--
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	0,566		1,985	0,49	--
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	-8,0		3,044	4,55	p < 0,05
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	0		0	--	--
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	0		0	--	--
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	1,2,3	7,433		5,03	2,55	--

* Bedeutung der Gruppennummer ist Tabelle 2 zu entnehmen

** $\bar{x}_1$ steht für mittlerer pFA im Femurmark

*** $\bar{x}_2$ steht für mittlerer pFA im Wirbelmark

† s steht für Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

†† pFA steht für prozentualer Flächenanteil

Tabelle 38: Statistischer Vergleich der histometrischen Mittelwerte für verschiedene Femur- und Wirbelmarkparameter (= Variable) mithilfe des t-Tests bei den Oxymetholon-behandelten Tieren (Gruppe 2) nach 7tägiger Behandlung

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	4, 1	5, 237	1, 35	--
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	-1, 233	3, 165	0, 67	--
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur u. Wirbel (pFA)	4, 5, 6	1, 333	3, 758	0, 61	--
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	-2, 866	3, 202	1, 55	--
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	-0, 033	1, 582	0, 03	--
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	-1, 666	5, 918	0, 48	--
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	0	0	--	--
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	0	0	--	--
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	4, 5, 6	1, 7	5, 384	0, 54	--

Tabelle 39: Statistischer Vergleich der histometrischen Mittelwerte für verschiedene Femur- und Wirbelmarkparameter (= Variable) mithilfe des t-Tests bei den Oxymetholon-behandelten Tieren (Gruppe 3) nach 14tägiger Behandlung

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	-0,966	1,027	1,09	--
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	5,233	1,201	7,54	p < 0,01
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur u. Wirbel (pFA)	7, 8, 9	-3,466	1,686	3,56	p < 0,05
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	0,133	0,737	0,31	--
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	-2,366	0,907	4,51	p < 0,05
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	1,433	-1,985	1,25	--
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	0	0	--	--
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	0	0	--	--
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	7, 8, 9	-0,933	1,266	1,27	--

Tabelle 40: Statistischer Vergleich der histometrischen Mittelwerte für verschiedene Femur- und Wirbelmarkparameter (= Variable) mithilfe des t-Tests bei den Oxymetholon-behandelten Tieren (Gruppe 4) nach 21tägiger Behandlung

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	-3,566	5,095	1,21	--
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	6,533	7,145	1,58	--
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur u. Wirbel (pFA)	10,11,12	0,666	2,516	0,45	--
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	-1,366	1,795	1,31	--
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	-1,466	0,862	2,94	p < 0,05
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	-0,866	3,881	0,38	--
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	0	0	--	--
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	0	0	--	--
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	10,11,12	-2,333	3,496	1,15	--

Tabelle 41: Statistischer Vergleich der histometrischen Mittelwerte für verschiedene Femur- und Wirbelmarkparameter (= Variable) mithilfe des t-Tests bei den Oxymetholon-behandelten Tieren (Gruppe 5) nach 28tägiger Behandlung

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	-0,033	2,886	0,01	--
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	3,766	0,68	9,58	p < 0,01
7 und 17	Eosinophile Granulozyten von Femur u. Wirbel (pFA)	13,14,15	-2,133	0,665	5,54	p < 0,01
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	-1,233	2,4	0,88	--
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	0,1	0,173	1,0	--
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	-0,533	0,923	0,99	--
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	0	0	--	--
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	0	0	--	--
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	13,14,15	-0,433	1,021	0,73	--

Tabelle 42: Statistischer Vergleich der histometrischen Mittelwerte für verschiedene Femur- und Wirbelmarkparameter (= Variablen) mithilfe des t-Tests bei den Benzol-behandelten Tieren (Gruppe 6) nach 7tägiger Behandlung

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	-2,8	3,567	1,35	--
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	3,033	2,516	2,08	--
7 und 17	Bosinophile Granulozyten v. Femur u. Wirbel (pFA)	16,17,18	0,466	1,078	0,74	--
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	-1,333	1,527	1,51	--
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	1,333	2,081	1,1	--
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	1,366	1,0	2,36	--
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	0	0	--	--
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	-0,966	1,154	1,44	--
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	16,17,18	1,733	3,066	0,97	--

Tabelle 43: Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelwerte mithilfe des t-Tests bei den benzolbehandelten Tieren (Gruppe 7) nach 14-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	- 2,65	4,737	0,79	
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	4,15	8,697	0,67	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	62,63	0,85	1,202	1,0	-
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	0,5	1,131	0,62	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	1,85	9,687	0,27	-
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	- 6,65	0,494	19,0	p < 0,01
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	1,5	2,121	1,0	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	0,85	1,202	1,0	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	62,63	- 2,45	13,505	0,25	-

Tabelle 44:

Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelwerte
Mithilfe des t-Tests bei den benzolbehandelten Tieren (Gruppe 8) nach
21-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	6,65	3,323	2,82	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	6,95	1,909	5,14	p < 0,05
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	66,67	0,15	0,212	1,0	-
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	0,3	0,989	0,42	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	-11,15	15,344	1,02	--
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	14,0	9,475	2,08	-
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	0,65	0,919	1,0	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	- 17,65	24,96	1,0	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	66,67	- 14,15	0,777	25,72	p < 0,01

Tabelle 45: Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelwerte mithilfe des t-Tests bei den simultan mit Benzol und Oxy-metholon behandelten Tieren (Gruppe 9) nach 7-tägiger Behandlung

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	3,2	2,535	2,18	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	2,566	9,221	0,48	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	- 0,1	0,854	0,2	-
8 und 18	Megkaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	1,766	2,2	1,39	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	- 5,2	6,01	1,49	-
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	- 2,333	4,509	0,89	-
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	0,1	0,17	-	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	0	0	-	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	25,26,27	- 7,433	10,39	1,23	-

Tabelle 46: Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelerwerte mithilfe des t-Tests bei den simultan mit Benzol und Oxyethanol behandelten Tieren (Gruppe 10) nach 14-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	0,333	1,484	0,38	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	- 2,7	6,392	0,73	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	- 0,533	0,503	1,83	-
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	0,1	1,558	0,11	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	- 1,133	5,604	0,35	-
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	2,466	3,059	1,39	-
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	2,33	-	-	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	- 0,9	-	-	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	28,29,30	2,766	8,247	0,58	-

Tabelle 47:

Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelwerte mithilfe des t-Tests bei den simultanen mit Benzol und Oxy-metholon behandelten Tieren (Gruppe 11) nach 21-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	-2,05	2,716	1,5	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	-3,175	4,659	1,36	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	-0,75	1,25	1,19	-
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	-0,925	2,053	0,9	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	-2,125	2,404	1,76	-
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	9,0	3,321	5,41	p < 0,01
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	0	0	-	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	0	0	-	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	31,32,33,34	6,8	4,087	3,32	p < 0,05

Tabelle 48: Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelerwerte mithilfe des t-Tests bei den simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tieren (Gruppe 12) nach 28-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	--4,225	6,067	1,39	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	3,975	7,946	1,0	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	0,825	2,428	0,67	-
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	- 0,1	2,258	0,08	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	- 2,125	4,169	1,01	-
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	3,15	10,094	0,62	-
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	0,07	-	-	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	0	0	-	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	35,36,37,38	1,1	13,715	0,16	-

Tabelle 49:

Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelwerte mithilfe des t-Tests bei den simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tieren (Gruppe 13) nach 42-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	0,233	0,208	1,94	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	4,3	4,635	1,6	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	- 1,8	1,044	3,07	$p < 0,05$
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	- 0,066	0,404	0,28	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	1,466	0,208	12,2	$p < 0,01$
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	- 4,1	4,775	1,48	-
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	0	0	-	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	0	0	-	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	73,74,77	- 2,633	4,578	0,99	-

Tabelle 50: Statistischer Vergleich der histometrischen Femur- und Wirbelmarkmittelergebnisse mithilfe des t-Tests bei den simultanen Benzol- und Oxyethanol behandelten Tieren (Gruppe 14) nach 49-tägiger Behandlung.

Nr. der Variablen	Bedeutung der Variablen	Tier-Nr.	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$s(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	t-Wert	signifikant verschieden für
5 und 15	Erythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	- 1,7	5,679	0,59	-
6 und 16	Nichterythropoese von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	1,75	4,573	0,76	-
7 und 17	Eosinophile Granulozyten v. Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	0,15	0,3	1,0	-
8 und 18	Megakaryozyten von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	- 0,950	2,259	0,84	-
9 und 19	Fettzellen von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	- 1,35	1,109	2,43	-
10 und 20	Gefäße von Femur und Wirbel (pFA)	68,71,72,70	2,0	6,344	0,63	-
11 und 21	Blutungen von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	0	0	-	-
12 und 22	Ödeme von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	0	0	-	-
13 und 23	Nichtparenchym von Femur und Wirbel (pFA)	68,70,71,72	0,65	6,192	0,2	-

Tabelle 51: Statistische Auswertung der hämatologischen, histometrischen und Gewichtsdaten für Kontroll- und Oxymetholongruppe mithilfe der Varianzanalyse. *

Variable Nr.	Tier- zahl	Mittel wert	Gruppen gesamt		Innerhalb der Gruppen			Zwischen den Gruppen		F.G. Zähler	Nenner
			SAQ	MAQ	SAQ	F.G.	MAQ	SAQ	F.G.		
1	15	$8,73 \times 10^6$	309×10^6	$0,47 \times 10^6$	221×10^6	10	$0,47 \times 10^6$	$88,1 \times 10^6$	4	4	
2	15	12021	841450	2452	409560	10	202,37	431900	4	4	
3	15	13,90	1,1	0,28	0,58	10	0,24	0,52	4	4	
4	15	15,98	7,42	0,73	6,05	10	0,78	1,37	4	4	
5	15	12,82	135,12	3,11	101,93	10	3,19	33,19	4	4	
6	15	56,31	110,52	2,81	90,17	10	3,00	20,34	4	4	
7	15	8,23	221,53	3,98	133,11	10	3,65	88,42	4	4	
8	15	4,05	23,16	1,27	22,07	10	1,49	1,09	4	4	
9	15	1,97	25,33	1,35	13,89	10	1,18	11,44	4	4	
10	15	16,65	118,76	2,91	56,67	10	2,38	62,08	4	4	
13	15	18,61	140,52	3,17	94,21	10	3,07	46,31	4	4	
14	15	318,30	79,89	2,39	64,54	10	2,54	15,35	4	4	
15	15	12,89	100,15	2,67	57,14	10	2,39	43,01	4	4	
16	15	51,89	177,11	3,56	78,69	10	2,81	98,42	4	4	
17	15	8,93	165,33	3,44	106,03	10	3,26	59,30	4	4	
18	15	5,20	41,70	1,73	24,42	10	1,56	17,28	4	4	
19	15	2,61	41,49	1,72	7,93	10	0,89	33,56	4	4	
20	15	18,57	166,55	3,45	94,03	10	3,07	72,52	4	4	
23	15	21,18	191,20	3,70	126,27	10	3,55	64,94	4	4	

Abkürzungserläuterungen: SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate
MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat
F.G. = Freiheitsgrad

Variable 11 und 12 bzw. 21 und 22 = Blutungen und Ödeme im Femur- bzw. Wirbelmark sind herausgelassen, da der pFA = 0 ist.

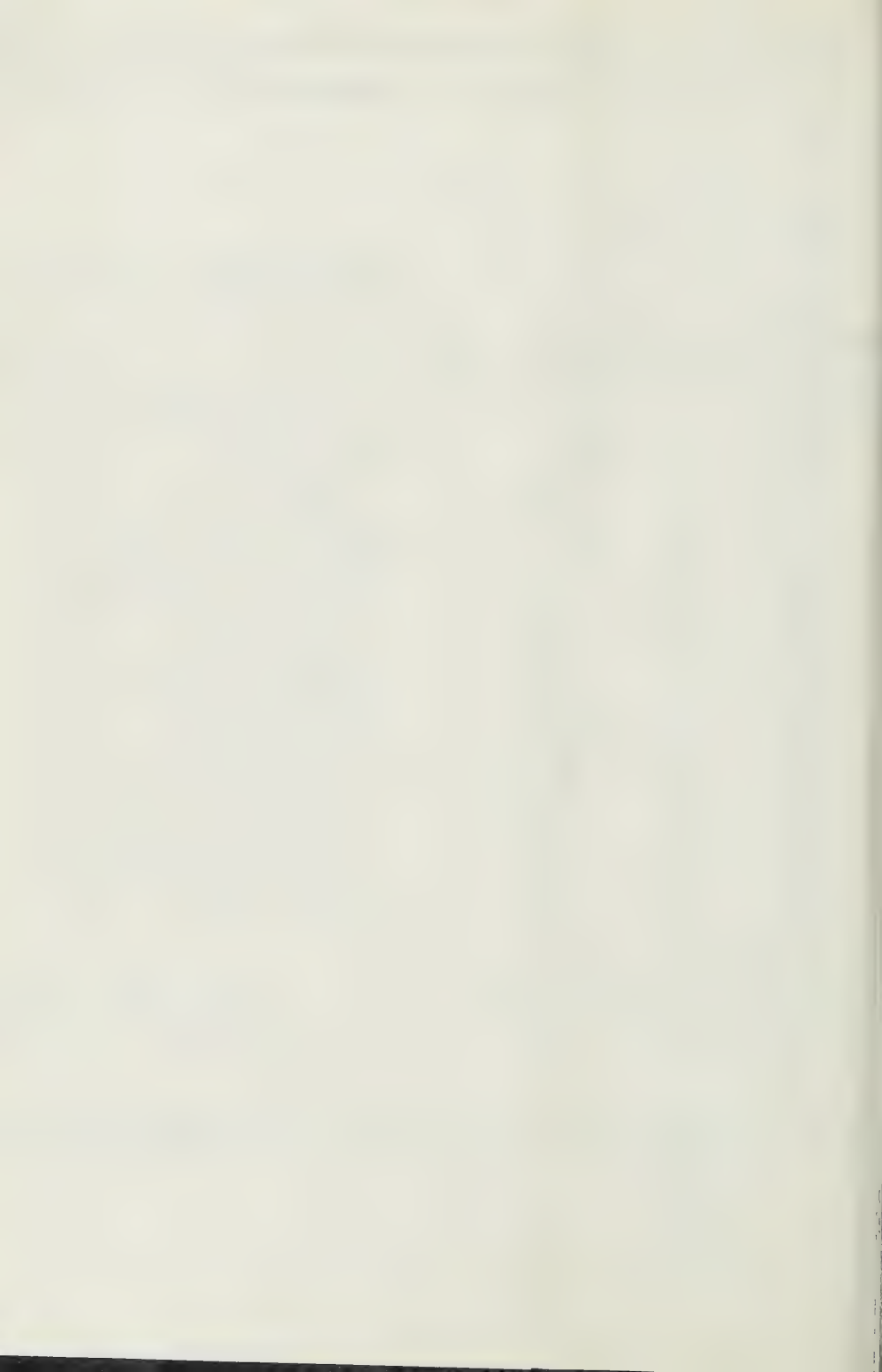


Tabelle 52 : Statistische Auswertung der hämatologischen, histometrischen und Gewichts-
für Kontroll- und Benzolgruppe mithilfe der Varianzanalyse.

Variable Nr.	Tier- zahl	Mittel- wert	Gruppen gesamt		Innerhalb d. Gruppen		Zwischen d. Gruppen		F.G.	F.G.	F.G.
			SAQ	MAQ	SAQ	F.G.	MAQ	SAQ			Zähler Ne
1	10	7,22x10 ⁶	1470x10 ⁶	1,28x10 ⁶	1373x10 ⁶	6	0,48x10 ⁶	1333x10 ⁶	3	3	6
2	10	5142	21304000	4865	273220	6	675	21031000	3	3	6
3	10	12,21	26,83	1,73	1,77	6	0,54	25,06	3	3	6
4	10	17,04	10,96	1,10	7,53	6	1,12	3,44	3	3	6
5	10	13,77	337,34	6,12	243,51	6	6,37	93,83	3	3	6
6	10	50,06	359,30	6,32	51,05	6	2,92	308,25	3	3	6
7	10	4,26	158,04	4,19	4,61	6	0,88	153,43	3	3	6
8	10	4,10	36,42	2,01	22,31	6	1,93	14,11	3	3	6
9	10	4,91	67,33	2,74	41,24	6	2,62	26,09	3	3	6
10	10	21,47	505,04	7,49	94,49	6	3,97	410,56	3	3	6
11	10	1,23	80,36	2,99	47,75	6	2,82	32,62	3	3	6
12	10	0,17	2,60	0,54	1,45	6	0,49	1,16	3	3	6
13	10	27,78	979,98	10,44	364,13	6	7,79	615,84	3	3	6
14	10	328,00	766,80	29,19	331,30	6	23,50	435,48	3	3	6
15	10	13,78	166,46	4,30	83,11	6	3,72	83,34	3	3	6
16	10	44,63	379,86	6,50	66,55	6	3,33	313,31	3	3	6
17	10	4,32	157,72	4,17	6,04	6	1,00	151,68	3	3	6
18	10	4,47	49,24	2,34	15,91	6	1,63	33,33	3	3	6
19	10	6,20	536,54	7,72	274,60	6	6,77	261,94	3	3	6
20	10	21,99	184,03	4,52	49,38	6	2,87	134,65	3	3	6
21	10	0,80	57,60	2,53	32,00	6	2,31	25,60	3	3	6
22	10	3,82	1105,60	11,08	625,71	6	10,21	479,92	3	3	6
23	10	32,31	1276,70	11,91	216,26	6	6,00	1060,40	3	3	6

Abkürzungserläuterungen : SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate
MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat
F.G. = Freiheitsgrad



Tabelle 53 : Statistische Auswertung der hämatologischen, histometrischen und Gewichtswerte für Kontroll- und simultan behandelte Benzol- und Oxymetholongruppe mithilfe der Varianzanalyse. *

Variable Nr.	Tierzahl	Mittelwert	Gruppen gesamt		Innerhalb d. Gruppen			Zwischen d. Gruppen			
			SAQ	MAQ	SAQ	F.G.	MAQ	SAQ	F.G.	F.G. Zähler	F.G. Nenner
1	24	7,52x10 ⁶	1908x10 ⁶	0,91x10 ⁶	813,3x10 ⁶	17	0,69x10 ⁶	1094x10 ⁶	6	6	17
2	24	8152	38305000	4081	16261000	17	3093	22043000	6	6	17
3	24	12,23	43,27	1,37	18,50	17	1,04	24,77	6	6	17
4	24	16,35	42,18	1,35	26,24	17	1,24	15,94	6	6	17
5	24	12,28	379,12	4,06	215,25	17	3,56	163,86	6	6	17
6	24	56,95	658,88	5,35	461,92	17	5,21	196,96	6	6	17
7	24	2,83	215,55	3,06	25,16	17	1,22	190,40	6	6	17
8	24	4,34	87,44	1,95	55,77	17	1,81	31,67	6	6	17
9	24	3,97	189,39	2,87	139,90	17	2,87	49,49	6	6	17
10	24	19,20	412,03	4,23	196,74	17	3,40	215,29	6	6	17
13	24	23,58	1010,20	6,63	684,94	17	6,35	325,30	6	6	17
14	24	321,00	3563,10	39,36	1122,90	17	25,70	2440,10	6	6	17
15	24	13,13	359,44	3,95	286,73	17	4,11	72,72	6	6	17
16	24	55,05	945,36	6,41	612,14	17	6,00	333,22	6	6	17
17	24	3,37	201,17	2,96	41,99	17	1,57	159,18	6	6	17
18	24	4,50	57,46	1,58	41,65	17	1,57	15,81	6	6	17
19	24	5,44	261,72	3,37	128,24	17	2,75	133,48	6	6	17
20	24	18,33	757,99	5,74	498,37	17	5,41	259,62	6	6	17
23	24	23,98	1221,20	7,27	934,11	17	7,41	287,09	6	6	17

Abkürzungserläuterungen : SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate
MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat
F.G. = Freiheitsgrad

* Variable 11 und 12 Bzw 21 und 22 = Blutungen und Ödeme im Femur- bzw Wirbelmark sind herausgelassen, da der pFA = 0 ist.



Tabelle 54: Statistische Auswertung der hämatologischen, histometrischen und Gewichtswerte für die Oxymetholongruppe und Benzolgruppe mithilfe der Varianzanalyse. *

Variable Nr.	Tierzahl	Mittelwert	Gruppen gesamt	Innerhalb der Gruppen			Zwischen den Gruppen			F.G.	F.
			SAQ	SAQ	F.G.	MAQ	SAQ	F.G.	MAQ	Zähler	Ne
1	19	$7,97 \times 10^6$	$28,7 \times 10^{12}$	$0,027 \times 10^{12}$	12	$0,22 \times 10^{12}$	$26,1 \times 10^{12}$	6	$4,35 \times 10^{12}$	6	12
2	19	8413	520×10^6	$41,1 \times 10^6$	12	$3,43 \times 10^6$	$479,4 \times 10^6$	6	$79,9 \times 10^6$	6	12
3	19	13,02	41,77	2,31	12	0,19	39,46	6	6,58	6	12
4	19	16,47	21,88	10,66	12	0,89	11,22	6	1,87	6	12
5	19	13,58	430,51	309,45	12	25,79	121,07	6	20,18	6	12
6	19	52,89	590,34	95,21	12	7,93	495,13	6	82,52	6	12
7	19	5,54	370,39	130,43	12	10,87	239,95	6	39,99	6	12
8	19	4,09	36,0	20,82	12	1,73	15,18	6	2,53	6	12
9	19	3,12	135,57	46,12	12	3,84	89,45	6	14,91	6	12
10	19	20,02	592,51	145,6	12	12,13	446,91	6	74,49	6	12
13	19	23,87	1395,34	430,09	12	35,84	965,25	6	160,88	6	12
14	19	318,26	13049,68	7825,83	12	652,15	5223,85	6	870,64	6	12
15	19	13,67	243,66	126,93	12	10,58	116,73	6	19,45	6	12
16	19	48,98	854,75	126,48	12	10,54	728,27	6	121,38	6	12
17	19	6,15	376,37	106,73	12	8,89	269,64	6	44,94	6	12
18	19	5,06	84,51	32,48	12	2,71	52,03	6	8,67	6	12
19	19	4,48	632,03	274,03	12	22,84	358,0	6	59,67	6	12
20	19	19,29	357,56	113,84	12	9,49	243,71	6	40,62	6	12
23	19	26,2	2201,94	275,76	12	22,98	1926,18	6	321,03	6	12

Abkürzungserläuterungen: SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate

MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat

F.G. = Freiheitsgrad

* Variable 11 und 12 bzw. 21 und 22 = Blutungen und Ödeme im F
Wirbelmark sind herausgelassen, da pFA = 0.



Tabelle 55: Statistische Auswertung der hämatologischen, histometrischen und Gewichtswerte für Oxymetholon- und simultan behandelte Benzol- und Oxymetholongruppe mit der Varianzanalyse.*

Variable Nr.	Tier- zahl	Mittel- wert	Gruppen gesamt		Innerhalb d. Gruppen			Zwischen den Gruppen			
			SAQ	MAQ	SAQ	F.G.	MAQ	SAQ	F.G.	F.G. Zähler	F.G. Nenner
1	26	7,88x10 ⁶	2452x10 ⁶	0,99x10 ⁶	548,7x10 ⁶	18	0,55x10 ⁶	1903,7x10 ⁶	7	7	18
2	26	9047	39831000	3992	7845600	18	2088	31985000	7	7	18
3	26	12,71	45,09	1,34	8,25	18	0,68	36,83	7	7	18
4	26	16,22	44,52	1,33	26,16	18	1,21	18,36	7	7	18
5	26	12,06	404,45	4,02	256,78	18	3,78	147,67	7	7	18
6	26	55,68	472,09	4,35	396,09	18	4,69	75,99	7	7	18
7	26	4,53	462,64	4,30	146,11	18	2,85	316,52	7	7	18
8	26	4,60	46,66	1,40	29,15	18	1,27	19,51	7	7	18
9	26	3,19	235,40	3,07	143,31	18	2,82	92,08	7	7	18
10	26	19,02	353,65	3,76	160,54	18	2,99	193,11	7	7	18
13	26	22,59	1110,10	6,66	656,10	18	6,04	454,41	7	7	18
14	26	323,20	3205,30	35,81	1241,50	18	26,26	1963,70	7	7	18
15	26	13,22	281,39	3,36	195,21	18	3,29	86,18	7	7	18
16	26	53,90	792,85	5,63	563,89	18	5,60	228,96	7	7	18
17	26	5,26	443,60	4,21	128,31	18	2,67	315,29	7	7	18
18	26	5,16	68,48	1,66	47,74	18	1,63	20,74	7	7	18
19	26	5,01	325,91	3,61	122,23	18	2,61	203,67	7	7	18
20	26	17,32	705,26	5,31	502,65	18	5,28	202,61	7	7	18
23	26	22,52	1347,40	7,34	951,56	18	7,27	395,89	7	7	18

Abkürzungserläuterungen: SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate
MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat
F.G. = Freiheitsgrad

* Variable 11 und 12 bzw. 21 und 22 = Blutungen und Ödeme im Femur- bzw. Wirbelmark sind herausgelassen, da der pFA = 0 ist.



Tabelle 56: Statistische Auswertung der hämatologischen, histometrischen und Gewichtswerte für die Benzol- und simultan behandelte Benzol- und Oxymetholongruppe mithilfe der Varianzanalyse.*

Variable Nr.	Tier- zahl	Mittel- wert	Gruppen gesamt	Innerhalb d. Gruppen			Zwischen d. Gruppen			
			SAQ	SAQ	F.G.	MAQ	SAQ	F.G.	MAQ	F.G. Zähler
1	28	7,18x10 ⁶	23,32x10 ¹²	8,56x10 ¹²	19	0,45x10 ¹²	14,75x10 ¹²	8	1,84x10 ¹²	8
2	28	6257	495,58x10 ⁶	162,77x10 ⁶	19	8,57x10 ⁶	332,81x10 ⁶	8	41,6x10 ⁶	8
3	28	11,87	49,66	20,23	19	1,06	29,43	8	3,68	8
4	28	16,63	52,68	30,85	19	1,62	21,83	8	2,73	8
5	28	12,87	692,4	422,78	19	22,25	269,62	8	33,7	8
6	28	54,55	1283,93	465,28	19	24,49	818,65	8	102,33	8
7	28	1,79	41,91	25,29	19	1,33	16,63	8	2,09	8
8	28	4,33	100,18	54,52	19	2,87	45,65	8	5,71	8
9	28	4,46	246,55	172,13	19	9,06	74,42	8	9,3	8
10	28	21,12	697,43	285,66	19	15,03	411,76	8	51,47	8
13	28	26,44	1668,34	1020,82	19	53,73	647,52	8	80,94	8
14	28	320,21	41402,71	13566,58	19	714,03	27836,13	8	34 79,52	8
15	28	13,62	500,97	356,52	19	18,76	144,45	8	18,06	8
16	28	52,63	2007,95	659,93	19	34,73	1348,02	8	168,5	8
17	28	2,28	62,83	42,7	19	2,25	20,13	8	2,52	8
18	28	4,5	98,83	49,71	19	2,62	49,12	8	6,14	8
19	28	6,3	728,51	394,34	19	20,75	334,17	8	41,77	8
20	28	18,85	957,93	518,19	19	27,27	439,74	8	54,97	8
23	28	27,0	2953,55	1087,74	19	57,25	1865,81	8	233,27	8

Abkürzungserläuterungen:

SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate

MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat

F.G. = Freiheitsgrad

* Variable 11 und 12 bzw. 21 und 22 = Blutungen und Ödeme im Femoralen
Wirbelmark sind herausgelassen, da pFA = 0.

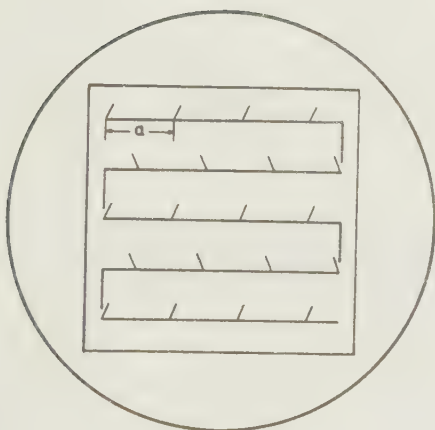


Abb.1: Strichplatte des LEITZ-Zählokulars
mit 20 Zählpunkten, rechteckigem
Zählfeld und einer Schmittkreislinie.
(a = Zählpunktabstand)

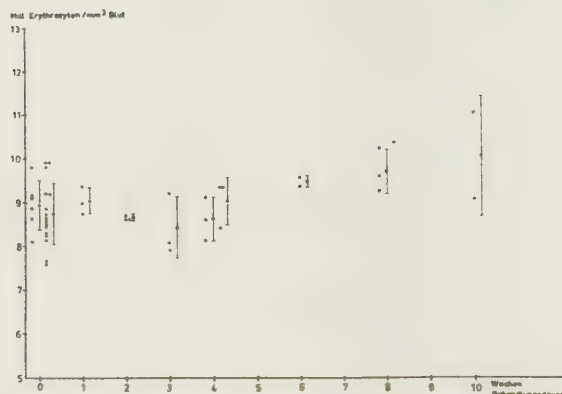


Abb. 2: Graphische Darstellung der Erythrozytenzahl / mm³ Blut der Kontrolltiere (○) und der mit Ozymethalon behandelten Tiere (●), (] = Standardabweichung ± s)

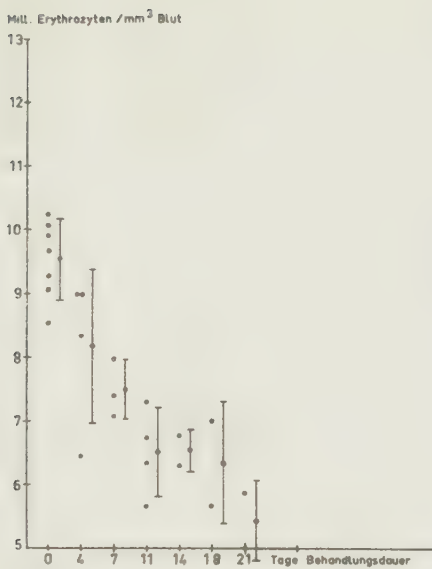


Abb.3: Graphische Darstellung der Erythrozytenzahl pro mm³ Blut der mit Benzol behandelten Tiere

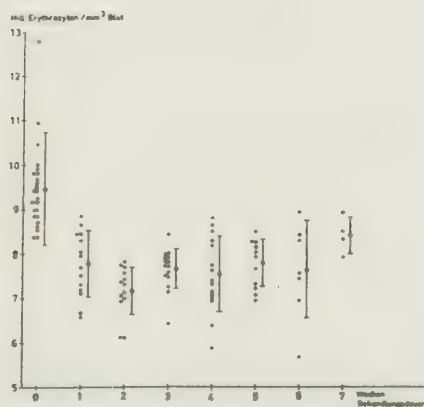


Abb.4 Graphische Darstellung der Erythrozytenzahl / mm³ Blut der simultan mit Benzol und Oxymetholen behandelten Tiere

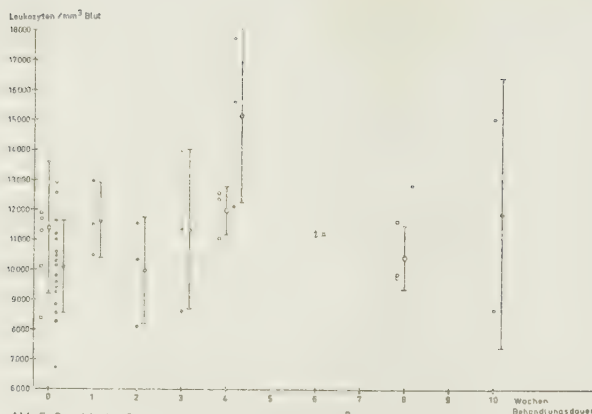


Abb. 5: Graphische Darstellung der Leukozytenzahl/mm³ Blut der Kontrolltiere (□) und der mit Oxymetholon behandelten Tiere (•)

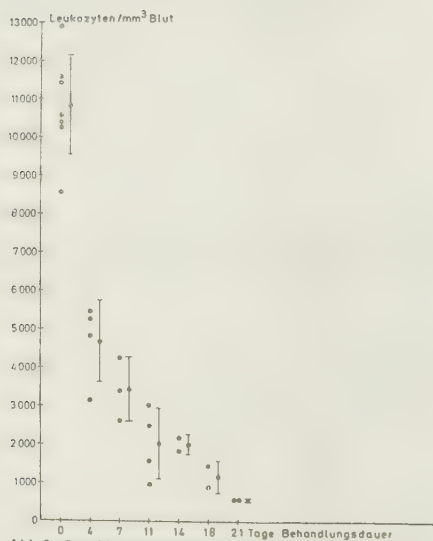


Abb. 6: Graphische Darstellung der Leukozytenzahl/mm³ Blut der mit Benzol behandelten Tiere.

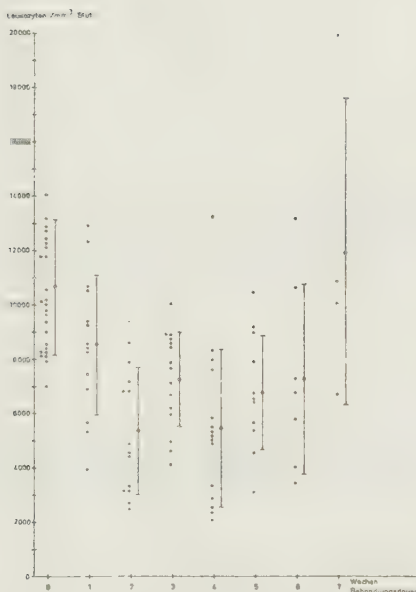


Abb 7 Graphische Darstellung der Leukozytenzahl /mm³ Blut der simultan mit Benzol und Oszymethalon behandelten Tiere

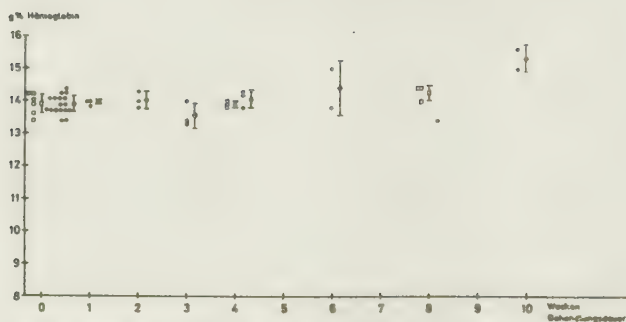


Abb. 8: Graphische Darstellung des Hämoglobingehaltes (g%) der Kontrolltiere (□) und der mit Oxymetholon behandelten Tiere (*)

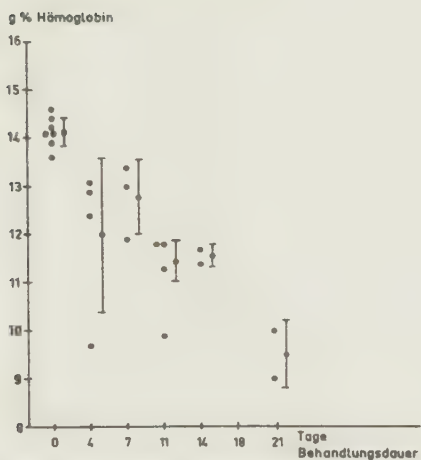


Abb.9: Graphische Darstellung des Hämoglobin-
gehaltes (g%) der mit Benzol behandelten Tiere

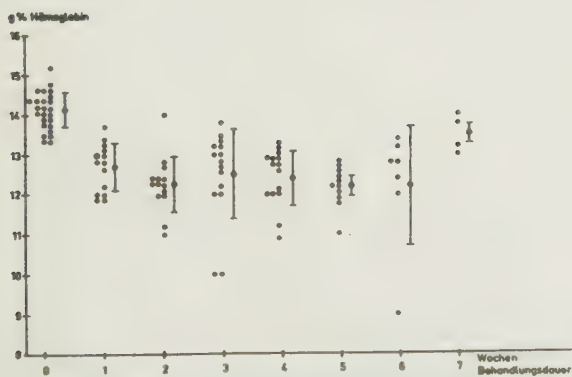


Abb.10: Graphische Darstellung des Hämoglobingehaltes (g%) der simultan mit
Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere

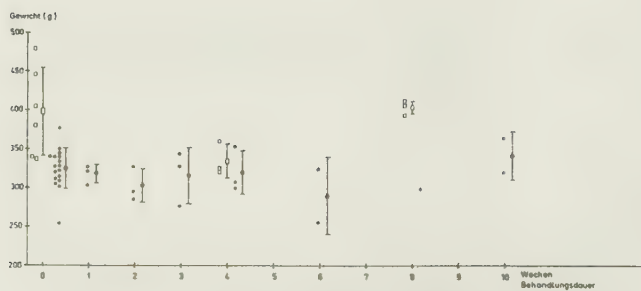


Abb 11 Graphische Darstellung des Gewichtes (g) der Kontrolltiere (□) und der mit Ozymethalon behandelten Tiere (•)

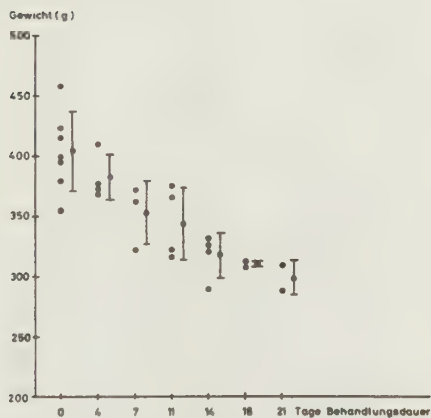


Abb.12: Graphische Darstellung des Gewichtes (g) der mit Benzol behandelten Tiere

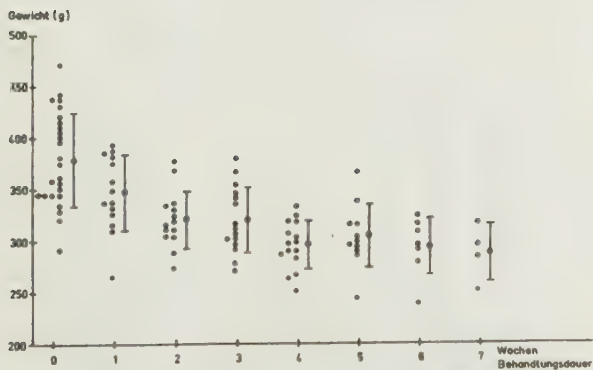


Abb.13: Graphische Darstellung des Gewichtes (g) der simultan mit Benzol und Oxymetholon behandelten Tiere

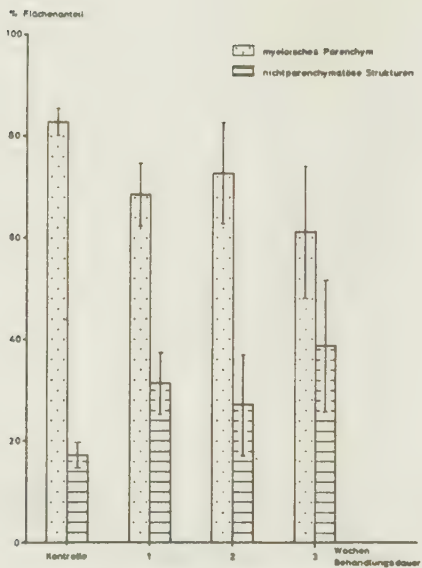


Abb. 14: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile des myeloischen Parenchyms und der nichtparenchymatösen Strukturen im Femurmark der Ratte bei Benzolbehandlung

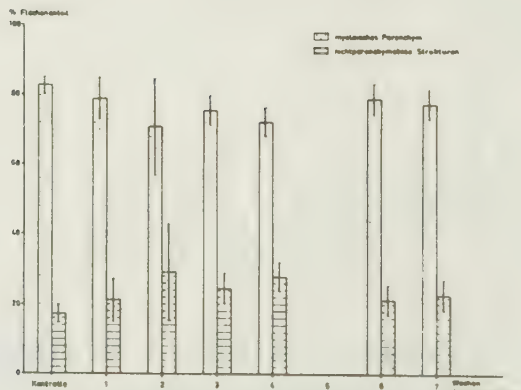


Abb. 15 Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile des myeloischen Parenchyms und der nichtparenchymatösen Strukturen im Femurmark der Ratte bei simultaner Benzol- und Oxymetholanbehandlung

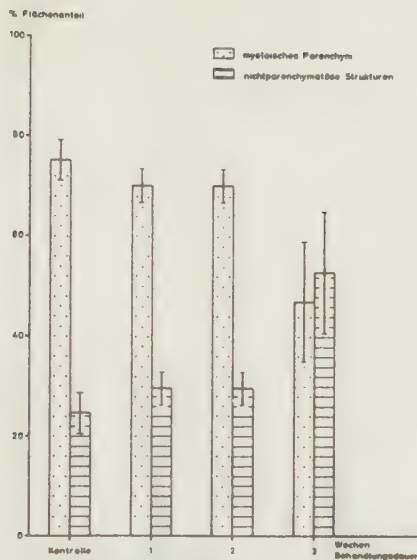


Abb. 18: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile des myeloischen Parenchyms und der nichtparenchymatösen Strukturen im Wirbelmark der Ratte bei Benzolbehandlung

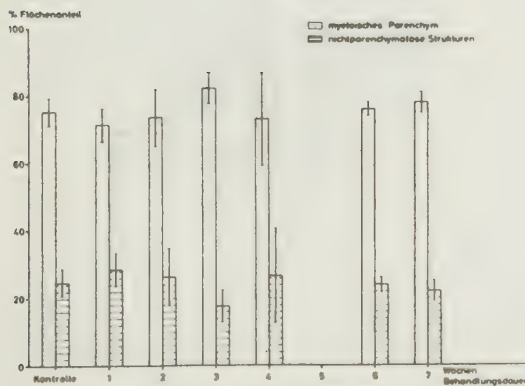


Abb. 17: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile des myeloischen Parenchyms und der nichtparenchymatösen Strukturen im Wirbelmark der Ratte bei simultaner Benzol- und Ozymethanbehandlung

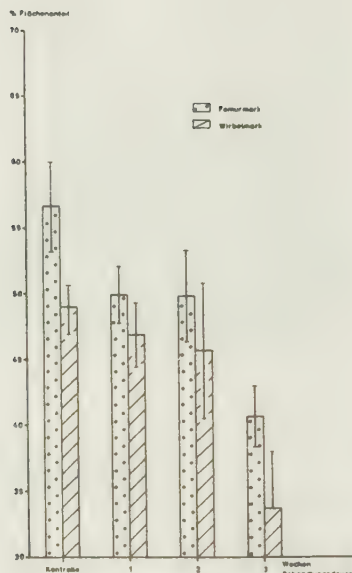


Abb. 16 Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile des nichterythropoetischen Perineuriums im Femur- und Wirbelmark der Ratten bei Benzolbehandlung

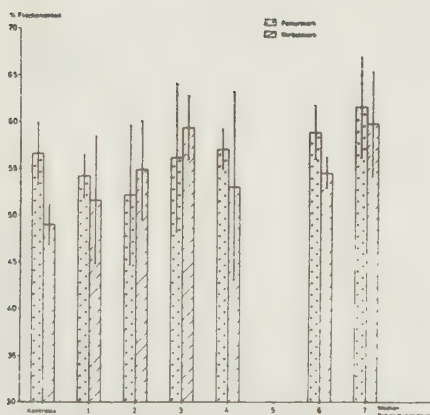


Abb 19 Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile des nichterythro-
poetischen Parenchyms in Femur- und Wirbelmark der Ratte bei simultaner
Benzol- und Oxyethylalbehandlung

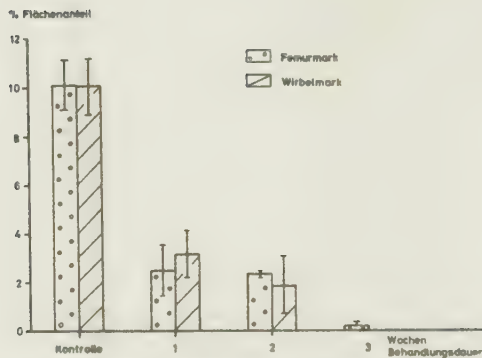


Abb. 20: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile der eosinophilen Granulozyten in Femur- und Wirbelmark der Ratte bei Benzolbehandlung

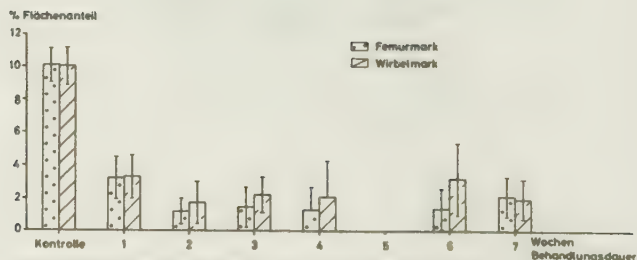


Abb. 21: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile der eosinophilen Granulozyten in Femur- und Wirbelmark der Ratte bei simultaner Benzol- und Oxydemetonbehandlung

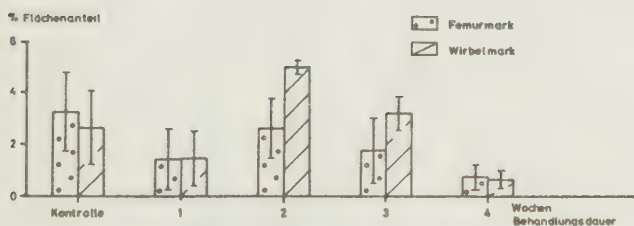


Abb.22: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile der Fettzellen in Femur- und Wirbelmark der Ratte bei Oxymetholonbehandlung

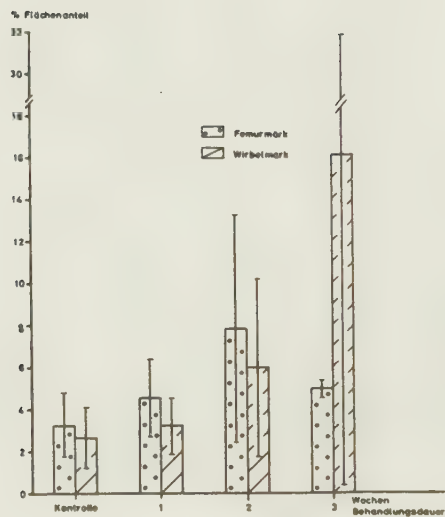


Abb. 23: Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile der Fettzellen in Femur- und Wirbelmark der Ratte bei Benzolbehandlung

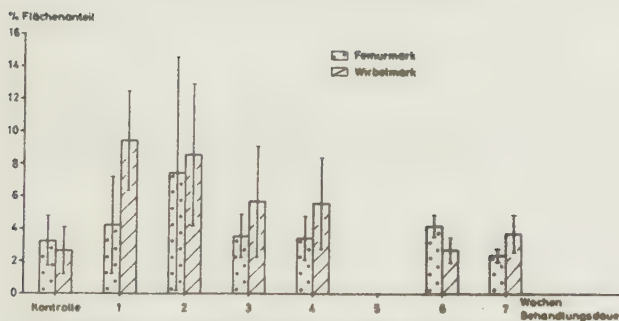


Abb. 24 Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Flächenanteile der Fettzellen in Femur- und Wirbelmark der Ratte bei simultaner Benzol- und Ozymetholenbehandlung

C. Danksagungen

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Noeske danken unter dessen Leitung diese Arbeit entstand, und dessen verständnisvolle und fachlich wertvolle Unterstützung ich zu jedem Zeitpunkt in Anspruch nehmen durfte. Der hervorragende persönliche Kontakt bereicherte und beflügelte die Durchführung der Arbeit.

Herzlichen Dank sage ich Herrn Dechert und Fräulein Rühl für die gründliche und zuverlässige technische Assistenz.

Herrn Prof. Dr. Dudeck, Direktor des Institutes für medizinische Statistik und Dokumentation, Herrn Dipl.-Psych. Friedrich und Herrn Kielas danke ich für die Beratung und technische Durchführung der statistischen Arbeiten.

Herrn Tonkovic spreche ich meinen Dank für die Ausführung der Photoarbeiten aus.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützte die Untersuchungen mit Sachbeihilfen.

D. Lebenslauf

Am 4. November 1948 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Wilhelm Hunold und seiner Ehefrau Martha, geb. Just, in Erfurt/Thüringen geboren.

Im Dezember 1951 siedelten wir in die BRD über und lebten bis 1958 in Frankfurt/M. Hier besuchte ich dreieinhalb Jahre die Volksschule.

Im Juli 1958 zogen wir nach Offenbach/M. Nach einem weiteren halben Jahr Volksschule wurde ich im April 1959 in das Rudolf Koch-Gymnasium in Offenbach aufgenommen. 1967 im Juni bestand ich an dieser Schule das Abitur.

Im Oktober desselben Jahres nahm ich an der Justus Liebig-Universität Gießen das Studium der Humanmedizin auf, in dessen Verlauf ich 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1970 die ärztliche Vorprüfung und 1973 die ärztliche Prüfung ablegte. In der Zeit von Dezember 1970 bis Mai 1972 entstand meine Dissertation.

1969 verstarb mein Vater an den Folgen eines Unfalls.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 131 Ruf (06 41) 2 17 12